

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
VANESSA FERREIRA PICCELI

ESTUDO DA VIA ALTERNATIVA DO SISTEMA COMPLEMENTO E DE DOENÇAS
AUTOIMUNES ASSOCIADAS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO



CURITIBA
2013

VANESSA FERREIRA PICCELI

ESTUDO DA VIA ALTERNATIVA DO SISTEMA COMPLEMENTO E DE DOENÇAS
AUTOIMUNES ASSOCIADAS EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO
SISTÊMICO

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós Graduação em Ciências
Farmacêuticas, Setor de Ciências da
Saúde, Universidade Federal do Paraná,
como requisito parcial à obtenção do título
de Mestre em Ciências Farmacêuticas
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Shirley Ramos da
Rosa Utiyama
cCo-orientadora: Prof.^a Dr.^a Iara Taborda de
Messias-Reason

CURITIBA

2013

Aos meus pais pelo amor incondicional, entendimento e incentivo. A minha família e a todos aqueles que amo.

AGRADECIMENTOS

A todos os pacientes com LES que acreditaram em nossos estudos e sem os quais este trabalho seria inviável.

À Professora Dra. Shirley Ramos da Rosa Utiyama, minha orientadora, por toda sua dedicação, sabedoria, empenho, exigência e muita paciência, me ensinando cada dia mais. Obrigada por estar sempre ao meu lado, me guiando, até o ultimo instante da finalização deste trabalho;

À Professora Dra. Iara Tarboda de Messias-Reason, pela co-orientação, pelo carinho, acolhimento no laboratório e pelas constantes palavras de fé;

À Dra. Thelma Laroca Skare, pelo exemplo profissional e por nos acompanhar em todas as etapas deste trabalho, sempre muito atenciosa, disposta e eficiente;

Ao Professor Dr. Renato Nisihara, pelo apoio, incentivo e contribuição no aprendizado ;

À Flávia Raphaela Nass Arrotéia pelo auxílio na realização da parte prática deste trabalho e pela grande amizade construída;

A todos os funcionários e alunos do Laboratório de Imunopatologia da UFPR, que me ajudaram, ensinaram e também estiveram ao meu lado para a conclusão desta pesquisa;

Aos meus amigos, sempre muito companheiros, me apoiando nos momentos de dificuldade;

Ao Reuni, pela bolsa, que proporcionou auxílio financeiro para execução do mestrado e desta dissertação;

A coordenação do programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas;

Agradeço de forma especial aos meus pais, Mario e Vânia e a meu irmão, Guga pela preocupação, enorme compreensão, ajuda e incentivo nos mais diversos momentos;

Agradeço a todos que me ajudaram na realização deste trabalho, direta e indiretamente, que me orientaram, incentivaram, aconselharam e cuidaram de mim durante todo este período;

Agradeço a Deus, por tornar tudo isso possível.

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune multissistêmica que ocorre devido à formação de autoanticorpos patogênicos e complexos antígeno-anticorpos provocando danos teciduais. Esta resulta da interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais. A via alternativa (VA) do sistema complemento tem importante participação no processo inflamatório no LES e o Fator B (BF) constitui a proteína central de ativação dessa via. O presente estudo teve por objetivo avaliar a variabilidade alotípica de BF em pacientes com LES e controles saudáveis, visando verificar se há associação entre essa e o desenvolvimento da doença em nosso meio. Buscou-se ainda estabelecer possíveis associações com manifestações clínicas da doença, aspectos demográficos, sorológicos e comorbidades autoimunes. Foram analisadas amostras de soro de 194 pacientes com LES (180 ♀ e 14 ♂; 17-67 anos). Grupo controle: 103 indivíduos saudáveis (96 ♀ e 7 ♂; 19-81 anos) da mesma área geográfica. Os alótipos de BF foram determinados por eletroforese em gel de agarose, sob alta voltagem e refrigeração constante, seguida de imunofixação com anticorpo anti-BF humano. Para análise de co-morbidades avaliou-se os auto-anticorpos anti-endomísio (EmA-IgA), anti-célula gástrica parietal (anti-CGP), anti-músculo liso (AML), anti-mitocôndria (AMA) e anti-microsoma de fígado e rim (LKM), por técnica de imunofluorescência indireta. Os resultados obtidos não mostraram diferença significativa na distribuição dos alótipos e alelos de BF entre pacientes e controles, assim como em relação ao gênero, idade de início da doença e manifestações clínicas como artrite, glomerulonefrite, serosite, manifestações cutâneas, neurológicas e hematológicas. Diminuição significativa do alelo BF*F ($p=0,033$; $OR=0,4191$) nos pacientes com anticorpos antifosfolípides (anti-cardiolipina IgG/IgM e anti-coagulante lúpico) sugeriu caráter protetor do mesmo para a presença desses anticorpos, enquanto para anticorpos anti-DNA, Sm, RNP, Ro e La não ocorreu associação. Houve aumento significativo na positividade total de auto-anticorpos nos pacientes em relação aos controles ($p<0,001$), especificamente na frequência do EmA-IgA (5,7%; $p=0,009$), que se mostrou associado à presença de lesão discoide nos pacientes ($p=0,046$; $OR=4,104$). A positividade total dos auto-anticorpos ocorreu independente da idade de início da doença e tempo de duração da mesma, mas apresentou relação significativa com a elevação da idade dos pacientes. A análise de distribuição dos alótipos de BF com os auto-anticorpos pesquisados, inclusive o EmA-IgA, não mostrou associação significativa. Concluindo, o estudo mostra de forma pioneira, ausência de relação entre as variantes alotípicas de BF com o desenvolvimento do LES em nosso meio, manifestações clínicas e auto-anticorpos investigados. O alelo BF*F pode ser considerado marcador de proteção ao desenvolvimento de anticorpos antifosfolípides no LES. O aumento significativo de auto-anticorpos relacionados às doenças autoimunes gastrointestinais nos pacientes com LES reflete a predisposição destes a desenvolver tais co-morbidades.

Palavras chave: lúpus eritematoso sistêmico, via alternativa do complemento, fator B, autoanticorpos, doenças autoimunes, co-morbidades.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem autoimmune disease that occurs due to the formation of pathogenic autoantibodies and antigen-antibody complexes causing tissue damage. This results from the interaction between genetic, immunological and environmental factors. The alternative pathway (AP) of the complement plays an important involvement in the inflammatory process in SLE and Factor B (BF) is the central protein activation of this pathway. The present study aimed to evaluate the allotypic variability of BF in SLE patients and healthy controls, in order to verify if there is an association between these and the development of disease among us. We attempted also to establish possible associations with clinical, demographic and serological features of the disease and autoimmune co-morbidities. Serum samples of 194 SLE patients (180 ♀ and 14 ♂; 17-67 years) were evaluated. Control group: 103 healthy individuals (96 ♀ and 7 ♂; 19-81 years) from the same geographic area. The BF allotypes were determined by high-voltage agarose gel electrophoresis, under constant cooling, followed by immunofixation with anti-human BF antibody. For analysis of comorbidities were evaluated autoantibodies anti-endomysium (IgA-EmA), anti-gastric parietal cell (anti-CGP), anti-smooth muscle (AML), anti-mitochondrial (AMA) and anti-liver and kidney microsomal (LKM), by indirect immunofluorescence. The results showed no significant differences in the distribution of phenotypes and BF alleles between patients and controls, as well as in relation to gender, age of onset and clinical manifestations such as arthritis, glomerulonephritis, serositis, cutaneous, neurological and hematological. Significant decrease in BF*F allele ($p= 0.033$, OR= 0.4191) in patients with anti-phospholipid antibodies (anti-cardiolipin IgG /IgM and lupus anticoagulant) suggested protective character of the same for the presence of these antibodies, while for anti-DNA, Sm, RNP, Ro and La there was no association. A significant increase in the total positivity of autoantibodies was observed in patients compared to controls ($p < 0.001$), specifically in the frequency of IgA-EmA (5.7%, $p: 0.009$), which was associated with the presence of discoid lesions in patients ($p: 0.046$, OR: 4.104). Total positivity of autoantibodies was independent of age of onset and duration of the disease, but showed a significant relationship with increasing age of patients. The analysis of distribution between BF allotypes and autoantibodies, including IgA-EmA, showed no significant association. In conclusion, this study shows in a pioneering way, no relationship between the allotypic variants of BF and the development of SLE in our midst, nor with clinical manifestations and autoantibodies investigated. The BF*F allele can be considered a marker of protection to the development of anti-phospholipid antibodies in patients. The significant increase of autoantibodies associated with autoimmune gastrointestinal diseases in SLE patients reflects the predisposition of developing such comorbidities.

Keywords: systemic lupus erythematosus, alternative pathway of complement, factor B, autoantibodies, autoimmune diseases, co-morbidities

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - LESÃO MALAR EM PACIENTE COM LES	20
FIGURA 2 - PESQUISA DE CÉLULAS LE E REAÇÃO E FAN-HEP-2	21
FIGURA 3 - ORGÃOS E SISTEMAS COMPROMETIDOS NO LES	22
FIGURA 4 - APOPTOSE CELULAR DEVIDO EXPOSIÇÃO À LUZ ULTRA VIOLETA	25
FIGURA 5 - DEPÓSITO DE IMUNOGLOBULINA E COMPLEMENTO EM BIÓPSIA DE PELE EM PACIENTES COM LES	27
FIGURA 6 - ALOPÉCIA PROVOCADA PELO LES.....	31
FIGURA 7 - VIAS DE ATIVAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO	44
FIGURA 8 - ATIVAÇÃO DA VIA ALTERNATIVA DO SC	46
FIGURA 9 - VARIANTES POLIMÓRFICAS DE BF DETECTADAS ATRAVÉS DE ELETROFORESE EM GEL DE AGAROSE E ALTA VOLTAGEM	49
FIGURA 10 - PLACA DE VIDRO PRÉ AQUECIDA E CUBA DE ELETROFORESE COM TAMPÃO	57
FIGURA 11 - VARIANTES ALOTÍPICAS DE BF DETECTADAS ATRAVÉS DE ELETROFORESE DE ALTA VOLTAGEM.....	58
FIGURA 12 - PREPARO DOS SUBSTRATOS UTILIZADOS NAS REAÇÕES DE IFI	60
FIGURA 13 - IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA PARA O ANTICORPO AML. REAÇÃO POSITIVA (A), REAÇÃO NEGATIVA (B).....	61
FIGURA 14 - IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA PARA O ANTICORPO AMA. REAÇÃO POSITIVA (A), REAÇÃO NEGATIVA (B).....	61
FIGURA 15 - IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA PARA O ANTICORPO LKM. REAÇÃO POSITIVA (A), REAÇÃO NEGATIVA (B).....	62
FIGURA 16 - IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA PARA O ANTICORPO CGP. REAÇÃO POSITIVA (A), REAÇÃO NEGATIVA (B).....	62
FIGURA 17 - IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA PARA O ANTICORPO EMA- IGA. REAÇÃO POSITIVA (A), REAÇÃO NEGATIVA (B)	64
FIGURA 18 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA (A) E DURAÇÃO DA DOENÇA (B).....	69

FIGURA 19 – POSITIVIDADE DE AUTOANTICORPOS DE ACORDO COM A IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA (A), FAIXA ETÁRIA (B) E DURAÇÃO DA DOENÇA (C).....	104
---	-----

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM LES DE ACORDO COM O GÊNERO	68
GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA.....	68
GRÁFICO 3 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM LES.....	70
GRÁFICO 4 - CARACTERÍSTICAS SOROLÓGICAS DOS PACIENTES COM LES. NOTAS: FAN: FATOR ANTI-NUCLEAR; ACL-IgG: ANTICARDIOLIPINA IgG; ACL-IgA: ANTICARDIOLIPINA IgA; LAC: ANTICOAGULANTE LÚPICO.....	70
GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS DE BF EM PACIENTES COM LES E CONTROLES	75
GRÁFICO 6 - DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DOS FENÓTIPOS DE BF NOS PACIENTES E CONTROLES, EM RELAÇÃO AO SEXO DOS INDIVÍDUOS....	77
GRÁFICO 7 - POSITIVIDADE TOTAL DOS AUTOANTICORPOS NOS PACIENTES COM LES E CONTROLES.	102
GRÁFICO 8 - POSITIVIDADE DOS AUTOANTICORPOS NOS PACIENTES COM LES.....	103

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - CRITÉRIOS REVISADOS PARA A CLASSIFICAÇÃO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO DE 1982	35
QUADRO 2 – AUTOANTICORPOS ASSOCIADOS AO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	39
QUADRO 3 - ALELOS DE BF ASSOCIADOS À DOENÇAS.	50

QUADRO 4 – AUTOANTICORPOS E RESPECTIVOS SUBSTRATOS ANTIGÊNICOS EMPREGADOS NAS REAÇÕES DE IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA.....	59
---	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - DADOS DEMOGRÁFICOS DOS PACIENTES COM LES E CONTROLES	67
TABELA 2 - PERFIL CLÍNICO E SOROLÓGICO DOS PACIENTES COM LES.....	69
TABELA 3 - FREQUÊNCIA FENOTÍPICA DE BF EM PACIENTES COM LES E CONTROLES. COMPARAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO ENTRE OS GRUPOS.....	74
TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS ALELOS E FREQUÊNCIAS ALÉLICAS DE BF EM PACIENTES COM LES E CONTROLES. COMPARAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DOS ALELOS ENTRE OS GRUPOS	75
TABELA 5 - ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF, NOS PACIENTES E CONTROLES, EM RELAÇÃO AO GÊNERO DOS INDÍVIDUOS (F vs M).....	76
TABELA 6 - ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS DE BF ENTRE PACIENTES E CONTROLES, EM RELAÇÃO AO GÊNERO DOS INDIVÍDUOS (F vs F; M vs M).....	77
TABELA 7 - COMPARAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF EM RELAÇÃO A IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA	81
TABELA 8 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ARTRITE NOS PACIENTES	83
TABELA 9 – DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF DE ACORDO COM A PRESENÇA DE MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS NOS PACIENTES ...	84
TABELA 10 – DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF DE ACORDO COM A PRESENÇA DE SEROSITE NOS PACIENTES	85
TABELA 11 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF DE ACORDO COM A PRESENÇA DE GLOMERULONEFRITE NOS PACIENTES	86
TABELA 12 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF DE ACORDO COM A PRESENÇA DE MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS NOS PACIENTES	87
TABELA 13 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF DE ACORDO COM A PRESENÇA DE MANIFESTAÇÕES HEMATOLÓGICAS NOS PACIENTES	88

TABELA 14 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ANTICORPO ANTI-DNA	95
TABELA 15 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ANTICORPOS ANTI-Ro E/OU ANTI-La.....	96
TABELA 16 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ANTI-Sm E/OU ANTI-RNP	97
TABELA 17 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ANTICARDIOLIPINA IgG, IgM E/OU ANTI COAGULANTE LÚPICO.....	98
TABELA 18 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF NOS PACIENTES EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE AUTO-ANTICORPOS	105
TABELA 19 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF ENTRE PACIENTES EMA-IgA POSITIVOS E EmA-IgA NEGATIVOS	105
TABELA 20 - PERFIL CLÍNICO E SOROLÓGICO EM PACIENTES COM LES DE ACORDO COM PRESENÇA DE EmA-IgA.....	107

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

aCI-IgA - anticardiolipina IgA
aCI-IgM - anticardiolipina IgM
AMA - Anticorpo anti-mitocôndria
AML - Anticorpo anti músculo liso
ATPase - Adenosina trifosfatase
BF - Fator B
CBP - Cirrose biliar primária
CEP - Colangite esclerosante primária
CGP - Anticorpo anti célula gástrica parietal
CH - Complemento hemolítico
COMP - Cartilage oligomeric matrix protein – proteína de cartilagem oligomérica
DAI - Doença autoimune
DC - Doença celíaca
ds-DNA - anticorpo anti DNA de dupla hélice
ELISA - Enzima imunoensaio
EmA-IgA - Anticorpo anti-endimísio de classe A
FAN - Fator antinuclear
GI - gastrointestinal
HAI - Hepatite autoimune
HLA - Antígeno leucocitário humano
IC - Imunocomplexo
IFI - Imunofluorescência indireta
IFR5 - Fator 5 regulador do interferon
IL - Interleucina
LAC - Anticoagulante lúpico
LES - Lúpus sistêmico eritematoso
LKM - Anticorpo antimicrosoma de fígado e rim
MAC - complexo de ataque a membrana
MBL - Lectina ligante de manose
MHC - Complexo principal de histocompatibilidade
PBS - Tampão fosfato salina

RNP - Ribonúcleo-proteína

SAF - Síndrome do anticorpo antifosfolípideo

SC - Sistema complemento

SLEDAI - Sístemic lupus erythematosus disease activity index

SM - Smith

SNC - Sistema nervoso central

SSP - Síndrome de sobreposição

TLR - Receptor *toll like*

TNF - Fator de necrose tumoral

tTG - anticorpo anti-transglutaminase tecidual

VA - Via alternativa

VHS - Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	OBJETIVO GERAL	19
1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	20
2.1	LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES).....	20
2.1.1	Histórico do LES	20
2.1.2	Considerações Gerais	22
2.1.3	Fatores de Patogenicidade no LES	23
2.1.4	Fisiopatogenia do LES.....	26
2.1.5	Manifestações Clínicas.....	29
2.1.6	Diagnóstico e Avaliação da Atividade da Doença.....	34
2.2	AUTOANTICORPOS.....	37
2.2.1	LES e Anticorpos Anti-Nucleares.....	37
2.2.2	Outras Doenças Autoimunes e LES	39
2.3	SISTEMA COMPLEMENTO (SC)	43
2.3.1	Via Alternativa e Fator B.....	45
2.3.2	Polimorfismo de BF e Implicações Clínicas.....	47
2.3.3	Sistema Complemento e LES.....	50
2.3.4	LES e Via Alternativa.....	52
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	54
3.1	COMITÊ DE ÉTICA.....	54
3.2	CASUÍSTICA.....	54
3.3	PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	54
3.4	GRUPO CONTROLE	55
3.5	METODOLOGIA.....	55
3.6	OBTENÇÃO DE AMOSTRAS	55
3.7	TIPAGEM DE BF.....	56
3.7.1	Pesquisa de autoanticorpos.....	58
3.8	PREPARO DO SUBSTRATO.....	59
3.9	REAÇÃO DE IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA INDIRETA PARA AML, AMA, LKM E ANTI-CGP	60

3.10	PESQUISA DOS ANTICORPOS ANTI-ENDOMÍCIO	62
3.11	PREPARO DO SUBSTRATO PARA O EMA-IGA	63
3.12	REAÇÃO DE IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA PARA O EMA-IGA.....	63
3.13	ASSOCIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL.....	64
3.14	ANÁLISE ESTATÍSTICA	64
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	66
4.1	CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DE PACIENTES EM ESTUDO.....	67
4.2	DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF EM PACIENTES COM LES E CONTROLES	74
4.3	DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF NOS GRUPOS EM ESTUDO EM RELAÇÃO AO GÊNERO	75
4.4	DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF NOS PACIENTES COM LES EM RELAÇÃO À IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA	80
4.5	DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF EM PACIENTES COM LES EM RELAÇÃO ÀS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	82
4.6	DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF EM PACIENTES COM LES EM RELAÇÃO ÀS CARACTERÍSTICAS SOROLÓGICAS.....	94
4.7	POSITIVIDADE DE AUTO-ANTICORPOS RELACIONADOS ÀS COMORBIDADES NOS PACIENTES COM LES.....	101
4.8	DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF EM PACIENTES COM LES EM RELAÇÃO À ANÁLISE DE AUTOANTICORPOS.....	104
4.9	ASSOCIAÇÃO CLÍNICO LABORATORIAL DOS AUTOANTICORPOS EM PACIENTES COM LES.....	106
5	CONCLUSÃO.....	112
6	REFERÊNCIAS	114
	APÊNDICES E ANEXOS.....	134

1 INTRODUÇÃO

Na primeira metade do século 20, a lesão facial em forma de asa de borboleta, típica do lúpus eritematoso sistêmico (LES), era considerada o único método diagnóstico para a doença, sem necessidade de observação prolongada do paciente. Entre 1920 e 1940 foram descobertos alguns outros sintomas e critérios, os quais foram aplicados para definição do diagnóstico. Em 1948, Hargraves implantou o primeiro teste laboratorial para lúpus eritematoso, a pesquisa de células LE, que possibilitou o diagnóstico de pacientes que nunca haviam apresentado sintomas tradicionais, além de permitir a confirmação daqueles casos que já apresentavam as características típicas da época (BORCHERS *et al.*, 2004).

Mesmo com a evolução no processo diagnóstico, o LES continua sendo de etiologia desconhecida. Consiste em uma doença multissistêmica, na qual células e tecidos são lesados por autoanticorpos patogênicos e complexos antígeno-anticorpo. As manifestações do LES podem afetar a pele, as articulações, o rim, o sistema nervoso central, o sistema cardiovascular, as serosas e os sistemas hematológico e imune (CHEN *et al.*, 2010). Esta é uma doença heterogênea, na qual cada paciente manifesta várias combinações de características clínicas. As abordagens terapêuticas geralmente envolvem a imunossupressão (GOLDMAN; AUSIELLO, 2008).

A doença prevalece no sexo feminino, entre as idades de 15 a 44 anos, em uma proporção aproximada de 10 mulheres para cada homem. A patogênese do LES está relacionada à produção de autoanticorpos com múltiplas especificidades, embora a reatividade a proteínas ligadas aos ácidos nucleicos seja uma das suas principais características (MANSON; RAHMAN, 2005).

Assim como em outras doenças autoimunes (DAI), o sistema complemento está envolvido na fisiopatogenia do LES. Este é considerado uma das principais vias efetoras da resposta imune e inflamatória, sendo formado por aproximadamente 35 proteínas plasmáticas e associadas à membrana celular que, uma vez ativadas, modulam reações humorais e celulares. Existem três vias principais de ativação do complemento: a via clássica, via das lectinas e via alternativa. Apesar da ativação do complemento no LES pela via clássica já estar destacada, atualmente destaca-se a via alternativa, por fazer parte da resposta imune inata e ter grande participação no

início e na perpetuação do processo inflamatório, através da alça de amplificação que possui e da ativação pela properdina (QU *et al.*, 2009; SATO *et al.*, 2011). O potencial alvo terapêutico que esta representa tornou a via alternativa um foco recente de novas investigações.

O fator B (BF) constitui a proteína central de ativação da via alternativa do complemento, fazendo parte da enzima C3 convertase. Sua expressão é controlada por um gene localizado na região de classe III do MHC humano. O polimorfismo de BF tornou-se um importante marcador nos estudos de associação com doenças, em especial quando se tem caracterizada a participação da via alternativa no processo fisiopatológico dessas, como é o caso do LES. Embora numerosas associações entre as variantes alotípicas de BF e diferentes doenças têm sido descritas (STANEKOVA *et al.*, 1990; MESSIAS *et al.*, 1994; NEMETH *et al.*, 1995; MESSIAS-REASON *et al.*, 2003) relatos nesse aspecto em LES são escassos (SILVA *et al.*, 1997), porém estudos como o realizado por ALEXANDER; QUIGG (2007), no qual experimentos em ratos com lúpus cerebral demonstrou diminuição do depósito de anticorpos no grupo que apresentava o BF suprimido, mostram o valor das investigações nessa área (PRODINGER *et al.*, 1999; WALPORT, 2001; ALEXANDER; QUIGG, 2007).

A concomitância de mais de uma doença autoimune (DAI) em um mesmo indivíduo tem sido descrita na literatura, possivelmente devido a genes de susceptibilidade em comum atuando como fatores de risco. Tais associações frequentemente estão relacionadas a maiores taxas de mortalidade, morbidade, baixa resposta à terapêutica e, na maioria das vezes, pior qualidade de vida do paciente (WANG *et al.*, 2001; ANSALDI *et al.*, 2003; BURNEVICH; LOPATKINA, 2006; SILVA KOTZE *et al.*, 2006; SELMI, 2007).

O diagnóstico das DAI envolve uma associação de dados clínicos, laboratoriais, histopatológicos, estudos de imagem, entre outros, sendo fundamental a investigação de autoanticorpos para sua elucidação. Esses podem ser marcadores precoces da doença ou indicadores de prognóstico, além de permitir em algumas situações, o monitoramento dessas ou da resposta ao tratamento (KUDO-TANAKA *et al.*, 2007; NAKAMURA *et al.*, 2007).

Pacientes com LES apresentam maior susceptibilidade a desenvolver outras DAI, devido principalmente às suas características genéticas. Assim, é possível encontrar associação do LES com artrite reumatóide, síndrome de Sjögren,

doenças autoimunes do fígado, doença celíaca, gastrite atrófica e DAI da tireóide, entre outras (ABBAS *et al.*, 2007).

Os dados observados fornecem o embasamento científico que justifica a realização do presente estudo. A escassez de pesquisas relacionando a via alternativa do sistema complemento com o LES, e o índice elevado de comorbidades relacionadas a outras DAI corroboram o valor científico da pesquisa. Os resultados obtidos poderão ser de real contribuição ao propiciar maior compreensão da fisiopatogenia da doença, aliado às perspectivas de inovações nos recursos permitindo manejo clínico e terapêutico mais adequado e precoce dos pacientes.

1.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a variabilidade alotípica do fator B (BF) do sistema complemento em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), e associá-las com manifestações clínicas e laboratoriais da doença.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a frequência de distribuição das variantes alotípicas de BF em pacientes com LES e controles sadios, visando verificar se há associação entre as variantes desse componente e a doença no nosso meio;
- Estabelecer possíveis associações entre as variantes alotípicas de BF com manifestações clínicas da doença, aspectos demográficos e sorológicos dos pacientes;
- Avaliar a existência de associação entre as variantes alotípicas de BF com a presença de autoanticorpos e outras doenças autoimunes em pacientes com LES;

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES)

2.1.1 Histórico do LES

A denominação da doença como lúpus surgiu do latim (lobo), devido à semelhança apresentada com a lesão facial típica de uma forma de tuberculose cutânea denominada *lúpus vulgaris*. Acreditava-se que o envolvimento da mesma estivesse restrito à pele, e somente décadas mais tarde foram reconhecidas suas apresentações multissistêmicas (QUEIROZ; SEDA, 2007) (FIGURA 1).



FIGURA 1 - LESÃO MALAR EM PACIENTE COM LES

FONTE: Imagem cedida pela Dra. Thelma L. Skare - Ambulatório de Reumatologia do Hospital Evangélico, Curitiba, PR

Na metade do século passado, com os avanços na medicina e, em especial, na imunologia, surgem descobertas de fundamental importância para a melhor compreensão da patologia. Nesse aspecto, Hargraves descreveu, em 1948, o

fenômeno da célula LE, comprovando o caráter autoimune do LES (FIGURA 2A). Quase concomitantemente ocorreu o aparecimento dos corticosteroides, que assumiu o papel de principal método terapêutico na doença, e persiste até hoje (DELLAVANCE *et al.*, 2002; LOPES, 2006).

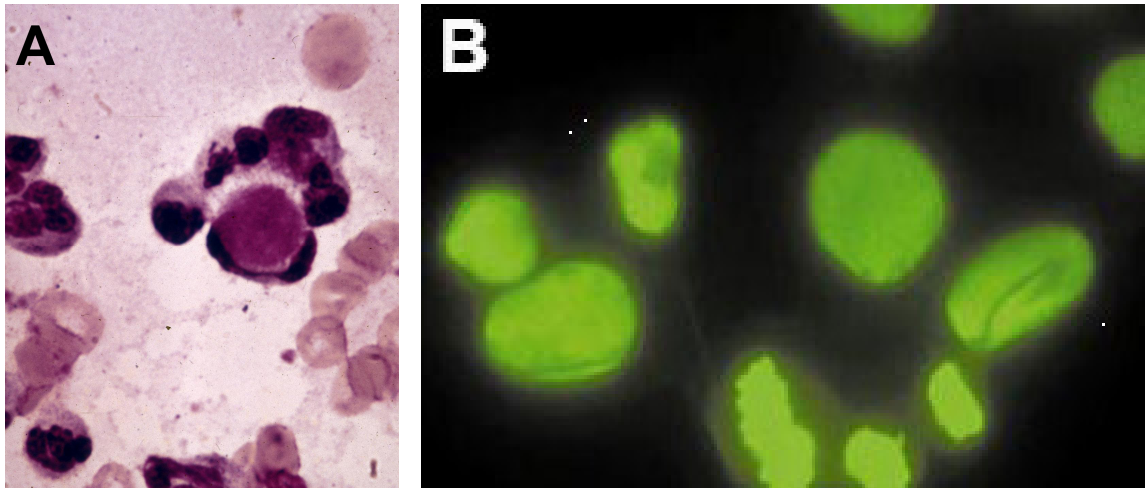


FIGURA 2 - PESQUISA DE CÉLULAS LE E REAÇÃO E FAN-HEP-2

FONTE: A: http://www.gmk-imports.com/ver_noticia.php?id=56; 2B: DELLAVANCE *et al.* (2002).

NOTA 2A: Células LE; 2B: Imunofluorescência indireta para FAN HEP-2 (padrão nuclear homogêneo)

Outra grande conquista relacionada ao LES ocorreu entre 1960 e 1970. A descrição do fator antinuclear (FAN), pela técnica de imunofluorescência indireta, inicialmente em tecidos animais (fígado e rim de rato) e posteriormente em células Hep-2 (FIGURA 2B), se tornou um marco na identificação das doenças autoimunes (DELLAVANCE *et al.*, 2002). O aprimoramento das técnicas laboratoriais culminou com a descoberta do anticorpo anti-DNA nativo, o primeiro a ser descrito como específico para o LES (DELLAVANCE *et al.*, 2002; LOPES, 2006).

A partir dessas descobertas, surgem, em 1971, critérios para classificação da doença, constituídos de onze parâmetros clínicos e laboratoriais, dos quais quatro devem ser preenchidos para classificar um paciente com LES (ARNETT *et al.*, 1988).

2.1.2 Considerações Gerais

O LES é uma doença autoimune multissistêmica que ocorre devido à formação de autoanticorpos patogênicos e complexos antígeno-anticorpos provocando danos teciduais. Os desencadeantes moleculares da doença ainda não foram determinados, mas sua patogênese está relacionada às múltiplas especificidades dos autoanticorpos, principalmente a alta reatividade de proteínas plasmática por antígenos nucleares (MANSON; RAHMAN, 2005; SKARE, 2007).

O LES pode provocar quadros inflamatórios em diferentes sistemas do organismo sendo, portanto caracterizado como uma doença heterogênea, que permite que os pacientes apresentem várias combinações de manifestações clínicas (FIGURA 3). Na maioria dos casos a doença se caracteriza por uma evolução clínica com períodos de exacerbação e remissões, apesar de alguns pacientes apresentarem um padrão de atividade crônica (GOLDMAN; AUSIELLO, 2008).



FIGURA 3 - ORGÃOS E SISTEMAS COMPROMETIDOS NO LES
 FONTE: <http://www.misodor.com/LUPUS.html>

Embora ambos os sexos possam ser afetados, esta doença atinge predominantemente mulheres em idade reprodutiva, em uma proporção de aproximadamente 9 mulheres para cada homem. No Brasil, BEZERRA *et al.* (2005) estimou incidência de 8,7/100.000 habitantes na cidade de Natal (RN) no ano de 2000, caracterizando nesta região uma proporção muito maior (20:1) de mulheres com a doença. Crianças e idosos podem ser afetados mais raramente. A manifestação da doença é rara na infância, com incidência anual estimada nos EUA próxima de 0,6 por 100.000 habitantes com idade inferior a 16 anos. O LES tende a ser mais comum e mais grave em pessoas de raça negra, hispânicos e chineses. Estudos de COOPER *et al.* (2002) estimam que afro descendentes sejam afetados 3 vezes mais que os brancos de origem europeia e americana.

2.1.3 Fatores de Patogenicidade no LES

O mecanismo de patogenicidade do LES ainda não se encontra bem elucidado, mas sabe-se que a combinação de fatores genéticos, imunológicos, ambientais e hormonais provoca o surgimento da doença.

A predisposição genética fica clara quando se caracteriza a maior concordância de incidência do LES em gêmeos monozigóticos do que em dizigóticos. A concordância em monozigóticos varia de 23 a 57%. Nas demais situações, o que se vê é uma ocorrência de história familiar em aproximadamente 10-12% dos casos, embora um número mais elevado de parentes apresente sinais de distúrbio imunológico incompleto, como por exemplo, fator reumatóide positivo, presença de anticorpos anticardiolipina e anti-histonas e diminuição de função de célula T supressora, entre outros (VILA *et al.*, 2004).

Os genes que podem explicar a maior suscetibilidade ao LES ou mesmo a maior gravidade, incluem aqueles que codificam componentes do sistema complemento (SC), como C1q, C1r, C2, C4 e de C5 a C9. Menor produção destes componentes do complemento pode diminuir a eliminação de células apoptóticas, aumentando assim a reserva de autoantígenos disponíveis, ou pode reduzir a solubilidade dos imunocomplexos, além de ocasionar a persistência de determinados agentes infecciosos, de maneira que estes causem uma estimulação

imunológica prolongada (SKARE, 2007; GOLDMAN; AUSIELLO, 2008; CERIBELLI *et al.*, 2009). Neste contexto, justificam-se estudos visando ampliar a compreensão da participação do SC na fisiopatogenia da doença.

A associação do LES ao HLA-DR2 e HLA-DR3, alelos de classe II do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) foi identificada em vários estudos, sendo mais observada em pacientes que, particularmente, expressam especificidades a autoanticorpos. Polimorfismos nos genes FCGE2a e FCGE3a do receptor Fc foram associados à nefrite lúpica, possivelmente devido à alteração na depuração dos imunocomplexos (FU *et al.*, 2011).

Variantes polimórficas do fator 5 regulador do interferon (IFR5) e genes *Tyk2*, ambos envolvidos na ativação da via do interferon tipo I, foram associados ao diagnóstico de LES em algumas populações, embora ainda não tenha sido demonstrada uma alteração da expressão ou da função dos produtos genéticos associados. Alelos dos genes PDCD1 e PTPN22, que codificam proteínas que regulam negativamente a ativação de células T, também estão associados ao LES em algumas populações. Tem-se ainda que variantes genéticas do fator de necrose tumoral (TNF) e provavelmente genes de outras citocinas podem alterar as respostas da função imune e inflamatória. No LES, o ponto comum dos polimorfismos genéticos associados à doença, é que estes conferem tanto o aumento da ativação como a diminuição da regulação das respostas imunes inatas ou adaptativas (NATH *et al.*, 2004).

Vários vírus têm sido implicados como possíveis agentes etiológicos no LES, embora ainda não se encontre comprovado. Isso foi postulado por muitos anos, em virtude dos sintomas constitucionais que freqüentemente caracterizam as fases iniciais da doença. O vírus Epstein-Barr despertou particular interesse dos investigadores devido à frequência desta infecção no LES ser significativamente mais alta do que na população em geral. As evidências de exposição a outros vírus, incluindo o citomegalovírus, são semelhantes nos pacientes com LES e nos indivíduos saudáveis (GOLDMAN; AUSIELLO, 2008; LOSSIUS *et al.*, 2012).

A exposição à luz ultravioleta é bem definida como um desencadeante de exacerbação do lúpus. Os possíveis mecanismos que explicam essa observação incluem danos ao DNA e a indução de apoptose das células da pele, que determinam a concentração de ácidos nucleicos e de proteínas em vesículas na membrana celular, e consequente aumento na disponibilidade desses autoantígenos

para o processamento por células apresentadoras de antígenos (SONTHEIMER, 2005; NASONGKHLA *et al.*, 2012; KIM; CHONG, 2013) (FIGURA 4).

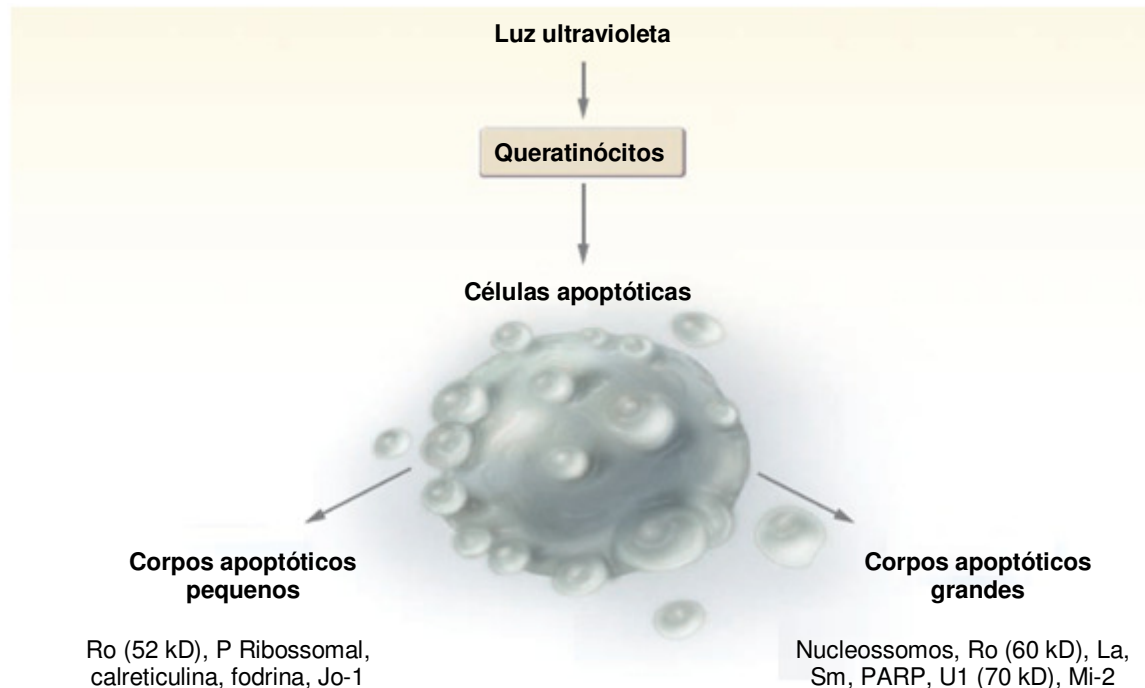


FIGURA 4 - APOPTOSE CELULAR DEVIDO EXPOSIÇÃO À LUZ ULTRA VIOLETA
FONTE: Adaptado de RAHMAN; ISENBERG (2008)

Mais recentemente, a associação de fotossensibilidade com a ocorrência do anticorpo anti-Ro/SS-A no LES tem recebido considerável atenção. Em estudo utilizando cultura de queratinócitos foi demonstrado que a exposição à radiação ultravioleta induz a expressão de antígenos nucleares tais como Ro/SS-A, RNP (ribonúcleo-proteína) e antígenos SM (Smith) na superfície do queratinócito. Dessa forma, a deposição do anticorpo anti-Ro/SS-A fica significativamente aumentada pela luz ultravioleta. Esta exposição à luz também causa intensa alteração na membrana fosfolipídica dos queratinócitos, o que pode afetar o processo inflamatório; induz formação de citocinas, principalmente IL-1, a partir das células cutâneas e estimula a formação de células T supressora (SKARE, 2007).

Dados recentes reforçam a associação do tabagismo aos anticorpos anti-DNA de dupla hélice e também com a atividade de doença. Algumas drogas como

procainamida e hidralazina, podem induzir uma síndrome semelhante ao lúpus, mas os sintomas geralmente regredem após a suspensão das mesmas. Essas drogas podem promover a desmetilação do DNA, aumentando assim, a disponibilidade de DNA imunoestimulante (PRETEL, et al., 2012; O'NEILL et al., 2005).

Embora exista um predomínio do sexo feminino no LES que possa indicar um possível papel de fatores hormonais na doença, evidências recentes descrevem a provável contribuição de manifestações epigenéticas ou de efeitos no cromossomo X em detrimento dos efeitos hormonais como parte da explicação do desequilíbrio entre os sexos (CHANG *et al.*, 2002; BUYON *et al.*, 2005; RAHMAN; ISENBERG, 2008; PONS-ESTEL *et al.*, 2010).

2.1.4 Fisiopatogenia do LES

Os fatores genéticos e ambientais que aumentam a probabilidade de aparecimento do LES podem agir sobre o sistema imune, induzindo autoimunidade e, por consequência, inflamação e dano tecidual.

Além dos mecanismos que aumentam a disponibilidade de autoantígenos, como a luz ultravioleta, alterações na expressão de produtos genéticos que regulam a apoptose ou a diminuição na eliminação de restos apoptóticos, a ativação global do sistema imune contribui para a autoimunidade no lúpus. Em semelhança aos eventos que estimulam as respostas imunes efetivas contra microorganismos exógenos, a autoimunidade que ocorre em pacientes com LES exige a ativação de resposta tanto do sistema imune inato como adaptativo. A resposta imune inata é inicialmente ativada por padrões moleculares comuns expressos nos microorganismos e determina um aumento da capacidade das células apresentadoras de antígenos, promovendo uma resposta imune adaptativa antígeno-específica. A família de receptores *Toll-like* (TLR) e os seus padrões de reconhecimento proporcionaram melhor compreensão dos mecanismos pelos quais o sistema imune inato é ativado por estímulos endógenos e exógenos e determinaram uma nova perspectiva sobre o importante papel de fatores adjuvantes que estimulam a resposta imune inata ao induzir uma resposta imune adaptativa bem sucedida. Alguns estudos consideram que a perda do poder de diferenciação e

reconhecimento dos TLR seja um dos fatores da autoimunidade no LES (GOLDMAN; AUSIELLO, 2008; CELHAR *et al.*, 2012; LEE *et al.*, 2012; PRADHAN *et al.*, 2012).

O aparecimento de inúmeros autoanticorpos, associados a uma falha na supressão de sua formação, constitui a anormalidade básica no LES. Com isto, formam-se complexos antígeno-anticorpos, os quais se depositam em vários tipos de tecidos (FIGURA 5) e respondem, pelo menos parcialmente, pela clínica do paciente (SHERER *et al.*, 2004).

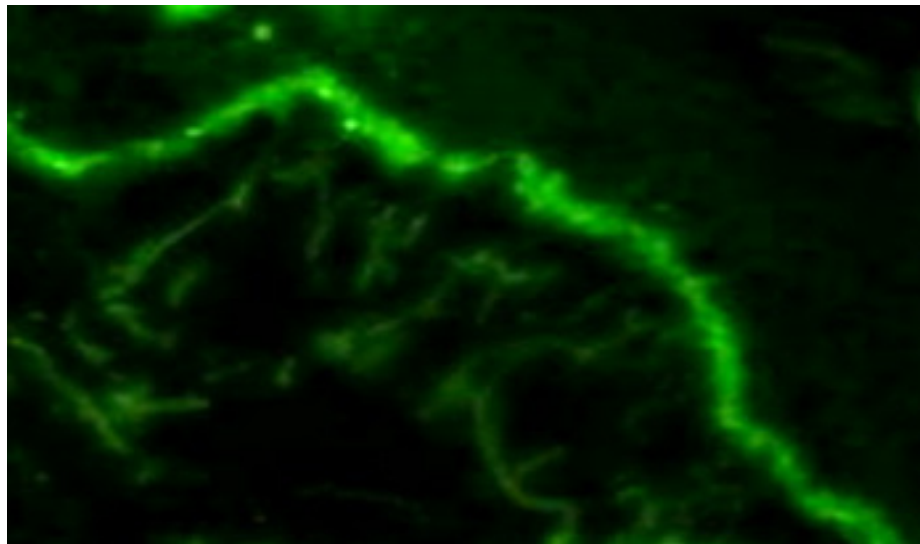


FIGURA 5 - DEPÓSITO DE IMUNOGLOBULINA E COMPLEMENTO EM BIÓPSIA DE PELE EM PACIENTES COM LES

FONTE: MOLLNES *et al.* (2007). NOTA: Depósito granular caracterizando complexos imunes ao longo da membrana basal em LES ("lupus band")

Nem todos os anticorpos encontrados no LES são patogênicos. Alguns causam doença pela sua especificidade antigênica, como, por exemplo, os anticorpos antiplaquetários, antieritrócitos, antilinfócitos ou os dirigidos para fatores de coagulação. Outros, ainda, causam doença pela sua capacidade de fixar complemento e/ou carga elétrica. Por exemplo, anticorpos anti-DNA, anti-ssDNA e anti-RNP, que são encontrados seletivamente em lavados de glomérulo e em crioprecipitados); complexos antigamaglobulina 7S e 19S ou fator reumatoide, os quais se associam com crioglobulinemia; antiribossomos, que surgem com incidência aumentada em pacientes com doença renal grave e antilinfócitos, que se concentram seletivamente em crioprecipitados (ZHANG *et al.*, 2009). Nesse

contexto, os linfócitos B são considerados importantes alvos na pesquisa de medicamentos para o controle da doença.

Sejam quais forem os elementos causais, o resultado final é a hiperatividade de célula B, acompanhada de desordens na imunorregulação. A função de células T *helper* está aumentada e a capacidade das células T supressoras diminuir a síntese de anti-DNA está anormal. A citotoxicidade direta ou mediada por anticorpo também está anormal. A habilidade das células T produzirem IL-2 está suprimida e vários interferons anormais são produzidos. Falha na capacidade de suprimir a formação dos anticorpos resulta, pelo menos parcialmente, de anormalidades na rede de anticorpos idiótipo-antiidiotipo (HOFFMAN, 2004).

Os complexos imunes formados são removidos mais lentamente que o normal no LES, e este fato está relacionado tanto a deficiências herdadas ou adquiridas de proteínas do complemento, assim como a deficiência de receptores do mesmo das superfícies celulares, entre as quais deficiência de receptores de C3b na superfície dos eritrócitos-CR1 (AMANO *et al.*, 2008; KARAMEHIC *et al.*, 2010; SARMA; WARD, 2011). Deficiência genética de C1q, C2 e C4 são raras na população geral, porém a presença de alguma dessas condições já caracteriza forte predisposição ao LES. A deficiência de C1q constitui o maior risco genético para a doença, sendo associado em aproximadamente 80% dos casos (LOOD *et al.*, 2009; SMYKAL-JANKOWIAK; NIEMIR, 2009). Experimentos com ratos que apresentavam ausência do gene que codifica para C1q demonstraram ocorrência de doença renal semelhante àquela causada pelo LES. A biópsia de rim dos animais revelou múltiplos depósitos de complexos imunes (BOTTO *et al.*, 1998). DAVIES *et al.* (1993) relataram aumento na concentração de imunocomplexos no baço de paciente com deficiência de C2 e LES (RAHMAN; ISENBERG, 2008). De acordo com (SEKINE A *et al.*, 2011), a via clássica do SC contribui com a remoção dos complexos imunes e células apoptóticas, enquanto a via alternativa é um forte mediador da inflamação renal no lúpus.

A participação da via clássica já se encontra bem estabelecida na fisiopatogenia do LES. No entanto, estudos mais recentes trouxeram uma nova abordagem sobre o papel da via alternativa no processo inflamatório da doença e seu possível papel como alvo terapêutico, conforme será caracterizado no item 2.3.4.

2.1.5 Manifestações Clínicas

O LES é uma doença que envolve praticamente todos os componentes do sistema imune e pode ser acompanhada de sintomas constitucionais semelhantes àqueles vistos no início de infecções microbianas. Fadiga, cefaléia, perda de peso e febre são comuns, juntamente com a artralgia generalizada, mialgia e linfadenopatia (GOLDMAN; AUSIELLO, 2008; LIVINGSTON *et al.*, 2011; SEKINE A *et al.*, 2011).

As manifestações clínicas da doença dependem principalmente do tipo de anticorpo presente, dos órgãos, células ou produtos das células atingidos e da capacidade do organismo corrigir esses defeitos. O paciente pode se apresentar com queixas referentes a um único sistema (com manifestações adicionais aparecendo mais tarde) ou a doença pode ser multissistêmica desde seu início (SARMA; WARD, 2011).

Muitos tipos de lesões cutâneas (pele e mucosas) podem aparecer no lúpus. A erupção eritematosa facial, com distribuição em asa de borboleta pelas proeminências nasais e malaras, poupando as pregas nasolabiais, é a erupção cutânea clássica do LES, sendo observada em 30 a 60% dos pacientes (FIGURA 1). A lesão em asa de borboleta é frequentemente desencadeada pela exposição solar, à luz artificial ultravioleta, estresse e ingestão de álcool, e acompanha os surtos de agudização da doença. A fotossensibilidade pode também ser observada difusamente em outras áreas do corpo. O segundo achado de lesão aguda, em ordem de frequência, é uma erupção maculopapular, que pode ser pruriginosa e aparecer em qualquer parte do corpo, embora seja mais comum acima da cintura. A cura ocorre sem a formação de cicatriz ou defeito de pigmentação (KRISTEN *et al.*, 2010).

As lesões causadas pelo lúpus eritematoso discóide apresentam inicialmente placas eritematosas cobertas com uma escama aderente e ocorrem com maior frequência em couro cabeludo, face, orelha e pescoço. Na fase inicial, as lesões são mais edematosas e eritematosas. Hiperpigmentação, às vezes, está presente, mas, com o decorrer do tempo, é mais comum aparecer despigmentação central e atrofia. Cicatrizes deprimidas, telangiectasias e despigmentação permanente podem trazer ao paciente problemas sérios relacionados a estética. A

maioria dos pacientes com lesão discóide tem a doença limitada a pele, porém algumas alterações imunológicas podem estar presentes, tais como FAN positivo em baixo título e leucopenia. As chances de um paciente com lesão de pele isolada vir a desenvolver doença sistêmica diminui significativamente à medida que o tempo passa com ausência de sintomas sistêmicos, por outro lado, 25% dos pacientes com LES, desenvolverão este tipo de doença de pele durante algum momento no decorrer da doença (GOLDMAN; AUSIELLO, 2008; SKARE, 2007).

A inflamação da derme profunda e do tecido adiposo subcutâneo pode ocasionar a paniculite do lúpus, com nódulos firmes e dolorosos, que por vezes aderem à epiderme, causando irregularidades na pele superficial. O lúpus eritematoso cutâneo subagudo é visto em áreas expostas ao sol e pode provocar placas eritematosas ou lesões semelhantes às de psoríase (L ERARIO *et al.*, 2010)

Alopecia (FIGURA 6) pode aparecer de maneira difusa ou em placas sendo associada a apoptose de células do folículo capilar. A alopecia difusa é a mais comum e pode ser o primeiro sinal de uma reagudização da doença. Alopecia em placas é mais rara e pode ou não ter um *rash* discóide no fundo da lesão. O cabelo costuma crescer novamente quando a doença é controlada, e pode-se inclusive estimar o tempo de supressão da atividade inflamatória de um paciente pelo comprimento do cabelo que tornou a crescer (MOGHADAM, et al., 2013; GOLDMAN; AUSIELLO, 2008).



FIGURA 6 - ALOPÉCIA PROVOCADA PELO LES

FONTE: Imagem cedida pela Dra. Thelma L. Skare - Ambulatório do Hospital Evangélico, Curitiba, PR

Artralgias e artrites não erosivas são uma das características clínicas mais comuns do LES, sendo encontradas em mais de 85% dos pacientes. As articulações interfalangianas proximais e metacarpofalangianas das mãos são as mais comumente sintomáticas, neste caso os pacientes se queixam de rigidez matinal, edema e dor. Joelhos e punhos também são muito acometidos nos casos de LES. O padrão de envolvimento articular não costuma trazer deformidades, a não ser em alguns casos raros, que atingem cerca de 10% dos pacientes, os quais apresentam deformidades decorrentes de danos ao tecido periarticular, determinando uma condição designada de *artropatia de Jaccoud*. O líquido sinovial dos pacientes com artrite lúpica mostra uma contagem de leucócitos entre 2.000 e 15.000, sendo principalmente linfócitos. O acometimento muscular mais comum é a mialgia, que aparece em 40 a 50% dos casos. Já a miopatia, com elevação de creatina fosfoquinase, raramente ocorre no LES (5 a 11% dos casos) e pode ser observada como consequência da terapia com corticóides. A fibromialgia, caracterizada por pontos de gatilho dolorosos em locais característicos, é comumente identificada nos pacientes com LES e pode contribuir para achados de fadiga e depressão (SARMA; WARD, 2011; MELO; DA-SILVA, 2012).

Por sua vez, alterações renais são frequentes no LES, e aproximadamente 74% dos pacientes são acometidos em algum momento da evolução da doença, sendo um indicador de mau prognóstico. A doença renal geralmente é decorrente do depósito de imunocomplexos circulantes ou da formação local desses complexos nos glomérulos, levando a ativação do SC e subsequente recrutamento de células inflamatórias. A hipertensão pode ser decorrente de um envolvimento renal mais significativo (SEITSONEN *et al.*, 2010; TOONG *et al.*, 2011; VOZMEDIANO *et al.*, 2012).

As chances de que um indivíduo desenvolva lesão renal diminuem à medida que avança a idade do aparecimento da doença. Para aqueles pacientes que desenvolvem insuficiência renal, o transplante de rim é uma solução comprovada, embora a doença possa vir a recorrer no órgão transplantado (TOONG *et al.*, 2011).

Doença coronariana em paciente lúpico pode ser ocasionada por uma arterite das artérias coronárias, mas na grande maioria das vezes, é um reflexo de doença aterosclerótica precoce, a qual é vista principalmente em pessoas com hipertensão e síndrome nefrótica, tratadas com corticóides por pelo menos 1 ano. A arterosclerose acelerada e precoce vem sendo cada vez mais reconhecida como sendo muito prevalente no lúpus, e as placas ateroscleróticas pré-clínicas nas carótidas têm sido descritas em 37% dos pacientes quando comparado a 15% de controles saudáveis. Embora não se tenha definido os mecanismos específicos do lúpus que confirmem um risco adicional para arterosclerose, é muito provável que a inflamação crônica associada à ativação do sistema imune agrave o dano vascular. A mortalidade devida à arterosclerose chega a ser até 10 vezes maior em pacientes com LES do que em controles saudáveis (ROMAN *et al.*, 2001).

A pericardite é a manifestação cardíaca mais comum, e está associada à presença local de autoanticorpos e imunocomplexos. Normalmente se manifesta pela dor torácica subesternal que melhora com a inclinação para frente e pode ser exacerbada por inspiração ou tosse. O diagnóstico é feito apenas através do ecocardiograma ou autópsia (ROMAN *et al.*, 2001).

As características clínicas do LES que envolvem o sistema nervoso incluem manifestações neurológicas e psiquiátricas como, por exemplo, os distúrbios cognitivos e alteração de humor que passam muitas vezes despercebidos ou são atribuídos ao estresse causado pela doença. Uma avaliação correta depende de cuidadosa história clínica, exames físicos e laboratoriais e, em alguns casos,

avaliação por métodos de imagem e do líquido cefalorraquidiano. A doença pode afetar tanto o sistema nervoso central como o periférico (OCHOLA *et al.*, 1995).

O *American College of Rheumatology* definiu 19 síndromes neuropsiquiátricas que podem estar associadas ao LES. As manifestações mais comuns, provavelmente atribuíveis à cerebrite do lúpus incluem: disfunção cognitiva em 17% a 66% dos pacientes; psicose ou transtorno de humor, sendo a primeira relatada em até 8%; doença vascular cerebral em 5% a 18%; e convulsões em 6% a 51%. A vasculopatia não inflamatória de pequenos vasos é a forma de lesão mais comum, sendo responsável pela ocorrência de microinfartos. Este está relacionado com a presença do anticorpo antifosfolípídeo que, por ser trombogênico, promove múltiplas embolias. As convulsões podem preceder o quadro completo do lúpus; enquanto a cefaléia, do tipo enxaqueca, pode ocorrer isoladamente e responde a aumento na dose de corticóides. Depressão e psicose são manifestações comuns do SNC em pacientes com LES, podendo aparecer anos antes de outras manifestações da doença. O envolvimento dos nervos cranianos e oculares, provavelmente devidos a vasculopatia e isquemia focal, pode, ocasionalmente, afetar a visão (STOJANOVICH; MARISAVLJEVICH, 2008).

Embora incomum, a vasculite do trato gastrointestinal ou do mesentério pode determinar dor e necrose intestinal. A peritonite pode manifestar-se por dores abdominais e derrame peritoneal (GOLDMAN; AUSIELLO, 2008).

Algumas alterações hematológicas são muito comuns no LES. A anemia é identificada em aproximadamente 50% dos pacientes, porém é multifatorial, podendo não estar associada a um teste de Coombs positivo ou à hemólise microangiopática, ou mesmo refletir uma doença crônica. A leucopenia, especialmente a linfopenia, é observada principalmente quando a doença está ativa. Este quadro pode ser causado por efeito das drogas; presença de anticorpos específicos para linfócitos; tendência a apoptose espontânea dos linfócitos e depressão da medula óssea. Casos de leucocitose têm como principal causa infecção ou uso de corticóides. A púrpura trombocitopênica idiopática pode ser uma manifestação inicial do LES e a trombocitopenia, que acomete um terço dos pacientes, pode ser induzida por anticorpos antiplaquetários e anticorpos antifosfolípídeos, que podem causar hemorragia (NDIAYE *et al.*, 2011; SARMA; WARD, 2011).

São escassos os estudos mostrando associação das manifestações clínicas e alterações hematológicas no LES com as variantes alotípicas do Fator B do Sistema Complemento. Tais estudos podem contribuir para um maior entendimento do papel da via alternativa no processo inflamatório da doença.

2.1.6 Diagnóstico e Avaliação da Atividade da Doença

Os critérios para a classificação de pacientes com LES para fins de estudos clínicos foram elaborados pelo *American College of Rheumatology*, em revisão completa publicada em 1982 e atualizada em 1992 (QUADRO 1; De Tan, et al., 1982). Os critérios incluem 11 características, que englobam manifestações do envolvimento de pele e mucosas, artrite, serosite, quadros renais, manifestações neurológicas, alterações hematológicas, imunológicas e um título anormal de FAN. Pelo menos quatro critérios são necessários para a classificação como LES. Esses critérios não se destinam ao uso como critérios diagnósticos, porque mais de 50% dos pacientes com LES não preenchem quatro critérios em um momento qualquer, ainda que todos eles satisfaçam esses critérios em algum momento da evolução da doença (BELIBOU *et al.*, 2012). Os critérios são úteis em casos duvidosos, para auxiliar o clínico no diagnóstico; em estudos epidemiológicos; e para indicar atividade ou não da doença. Um histórico minucioso abordando uma revisão detalhada dos sistemas acometidos e dos fatores desencadeantes, bem como a história familiar, é essencial para a suspeita de um diagnóstico de LES. Uma cuidadosa história medicamentosa também deve ser colhida, uma vez que diversas drogas podem desencadear uma síndrome semelhante ao lúpus. Pode-se ainda no início dos sintomas clínicos não ter certeza do diagnóstico de LES, porque muitas das manifestações sistêmicas podem simular outras condições, principalmente infecções virais e condições malignas, e apenas alguns dos sintomas clínicos típicos podem estar presentes naquele momento (BELIBOU *et al.*, 2012).

CRITÉRIO	DEFINIÇÃO
1. Eritema malar	Eritema fixo, plano ou elevado, sobre as eminências malares que tende a poupar as pregas nasolabiais.
2. Erupção cutânea discoide	Manchas eritematosas elevadas com descamação ceratósica aderida e tampões foliculares; a formação de cicatrizes atróficas pode ocorrer em lesões mais antigas.
3. Fotossensibilidade	Erupção cutânea em consequência de uma reação incomum à luz solar, pela história ou observada por um médico.
4. Úlceras orais	Ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente indolor, observada por um médico.
5. Artrite	Artrite não erosiva envolvendo 2 ou mais articulações periféricas e caracterizada por hipersensibilidade, tumefação ou derrame.
6. Serosite	A. Pleurite – história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado por um médico ou evidências de derrame pleural ou B. Pericardite – documentada pela eletrocardiografia, atrito pericárdico auscultado ou evidências de derrame pericárdico.
7. Transtorno renal	A. Proteinúria persistente maior que 0,5 g/dia ou mais de 3+ se a quantificação não for realizada ou B. Cilindros celulares – podem ser eritrocitários, de hemoglobina, tubulares ou mistos.
8. Transtorno neurológico	A. Convulsões – na ausência de drogas nocivas ou distúrbios metabólicos, p ex., uremia, cetoacidose, ou desequilíbrio eletrolítico.
9. Transtorno hematológico	A. Anemia hemolítica – com reticulocitose ou B. Leucopenia – menos de 4.000/mm ³ no total de 2 ou mais ocasiões C. Linfopenia – menos de 1.500/mm ³ em 2 ou mais ocasiões ou D. Trombocitopenia – menos de 100.000/mm ³ na ausência de drogas nocivas
10. Transtorno imunológico	A. Excluído pela atualização de 1997 B. Anti – DNA: anticorpo anti DNA nativo em título anormal ou C. Anti – Sm: presença de anticorpo ao antígeno nuclear Sm ou D. Achado positivo de anticorpos antifosfolípides com base em (1) um nível sérico anormal de anticorpos anticardiolipina IgG ou IgM, (2) um teste positivo para anticoagulante lúpico usando um método padrão ou (3) um teste sorológico falso – positivo para sífilis reconhecidamente positivo por pelo menos 6 meses e confirmado pela imobilização do <i>Treponema pallidum</i> ou o teste de absorção do anticorpo fluorescente ao treponema (modificado na atualização de 1997).
11. Anticorpo antinuclear	Um título anormal de anticorpo antinuclear à imunofluorescência ou uma análise equivalente em qualquer momento e na ausência de drogas reconhecidamente associadas à síndrome de “lúpus induzido por drogas”.

QUADRO 1 - CRITÉRIOS REVISADOS PARA A CLASSIFICAÇÃO DO LÚPUS EREMATOSO SISTÊMICO DE 1982
FONTE: DE TAN *et al.* (1982)

Os testes laboratoriais podem ser muito úteis para o diagnóstico de LES. Todos os elementos celulares do sangue podem ser afetados, de forma que o hemograma completo é essencial no auxílio do diagnóstico e no tratamento. Anemia normocítica, normocrômica e leucopenia, principalmente linfopenia, são achados comuns na doença ativa (ABBAS *et al.*, 2007).

O tempo parcial de tromboplastina prolongado pode indicar a presença de anticorpos antifosfolípides patogênicos. A velocidade de hemossedimentação (VHS),

embora seja um parâmetro muito inespecífico de inflamação sistêmica, é muitas vezes monitorada e pode indicar atividade da doença. Mesmo o VHS sendo considerado um exame pobre para o diagnóstico, é mais indicado que a proteína C reativa, uma proteína de fase aguda, que apresenta valores baixos, inclusive quando a doença está em atividade. Esta defasagem entre a proteína C reativa e VHS é bem útil em casos de febre, para separar a febre originária do lúpus daquela de uma infecção associada (GRIFFITHS *et al.*, 2005).

O exame de urina com avaliação microscópica é outro exame laboratorial essencial em vista da frequência de proteinúria no lúpus, além disso, presença de proteínas, eritrócitos, leucócitos e cilindros celulares sugerem doença glomerular ativa (EDELBAUER *et al.*, 2011; VOZMEDIANO *et al.*, 2012).

As proteínas do SC são ativadas por imunocomplexos, como aqueles que se formam em pacientes com LES. Os produtos de ativação que decorrem da clivagem enzimática dos componentes do complemento promovem inflamação, ligando-se aos receptores na superfície celular de fagócitos mononucleares, e indiretamente, agindo como agentes quimiotáticos no recrutamento de células inflamatórias. A diminuição dos dois componentes mais estáveis do complemento, o C3 e o C4, pode ser medida no soro, sendo esta redução de níveis indicativa de maior consumo e maior atividade da doença. Alguns laboratórios usam também como medida funcional a detecção da atividade total do complemento hemolítico (CH₅₀). Combinado com a titulação do anticorpo anti-dsDNA, a qual também está elevada durante a doença aguda, é um guia útil não só para o acompanhamento da doença como para a avaliação de eficácia do tratamento (SARMA; WARD, 2011).

Uma avaliação clínica global determinada por cuidadosa história e exame físico associado a exames sanguíneos, urinário e sorológico suportam o diagnóstico de LES. Como observado em muitas outras doenças sistêmicas, infecções e malignidades, por terem um quadro clínico semelhante, devem ser incluídas no diagnóstico diferencial até o diagnóstico de certeza do LES (ABBAS *et al.*, 2007).

Após o diagnóstico da doença, é importante determinar o grau de atividade da doença porque ela guiará a terapêutica. Um dos principais índices de atividade atualmente utilizado no LES é o SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) composto por 24 itens, dos quais 16 são referentes a características clínicas, incluindo sinais e sintomas do paciente e 8 referentes a características laboratoriais (Anexo II). Cada item recebe um peso (variando de 1 a 8), de acordo

com sua importância ou gravidade, e no final estes pontos são somados resultando em um escore. Valores superiores a 6 indicam doença ativa, sendo necessário iniciar um tratamento medicamentoso; variação de três pontos entre uma visita e outra é aceita como ativação da doença; e variações maiores ou iguais a 12 pontos significam atividade grave (FREIRE *et al.*, 2011). Este questionário não é utilizado na rotina médica, como auxiliar de diagnóstico, apenas avalia a atividade da doença com relação aos últimos 10 dias que precederam a consulta, auxiliando o clínico na conduta do paciente (TOUMA *et al.*, 2011).

A análise e o monitoramento dos testes sorológicos característicos do LES podem corroborar para o diagnóstico e em alguns casos podem ajudar na avaliação da atividade da doença. A detecção e o valor diagnóstico dos anticorpos anti-nucleares (FAN) no LES será abordada no item a seguir (2.2.1).

2.2 AUTOANTICORPOS

2.2.1 LES e Anticorpos Anti-Nucleares

As doenças mediadas por autoanticorpos são decorrentes de anticorpos que se ligam a antígenos em células e tecidos extracelulares, ou por complexos antígeno-anticorpo que se formam na circulação e são depositados nas paredes dos vasos e de diferentes tecidos. Este último caso caracteriza o LES, e assim como outras doenças mediadas por complexos antígeno-anticorpo, tende a ser sistêmico, com pouca ou nenhuma especificidade para um tecido ou órgão (ABBAS *et al.*, 2007).

Diferentes autoanticorpos são encontrados em pacientes com LES, conforme caracterizado em itens anteriores. O teste do FAN (fator anti-nuclear) é considerado padrão para triagem dos autoanticorpos anti-nucleares em lúpus, pois, apesar de ter baixa especificidade, aumenta a sensibilidade dos critérios de diagnóstico por ser positivo em praticamente todos os pacientes com lúpus, não necessitando repetição uma vez confirmada sua positividade. Estes autoanticorpos também são encontrados em outras situações, incluindo idade avançada, uso de

algumas drogas, infecções como hanseníase lepromatosa ou endocardite bacteriana, artrite reumatoide e outras doenças auto-imunes como hepatite crônica ativa e cirrose biliar primária (SKARE, 2007). Como os testes mais modernos são muito sensíveis, achados positivos têm sido frequentes e trazem dificuldades de interpretação. Um teste positivo isolado, sem contexto clínico, não tem valor. Por sua vez, um teste repetidamente negativo é muito útil, pois praticamente afasta o diagnóstico de LES (SARMA; WARD, 2011; SATO *et al.*, 2011).

Atualmente, no Brasil, a triagem do FAN segue os Consensos de FAN-HEp-2 e é investigado rotineiramente por imunofluorescência indireta, empregando como substrato células de carcinoma de laringe humana, ou seja, células Hep-2 (FIGURA 2B) (DELLAVANCE *et al.*, 2002)

Anticorpos anti-DNA de dupla hélice (ds-DNA) são praticamente exclusivos de pacientes com lúpus. Estudos demonstraram que a monitoração de seus títulos pode ser útil para a avaliação da atividade da nefrite lúpica (DELLAVANCE *et al.*, 2002).

Os anticorpos antifosfolípidos pesquisados na rotina são anticardiolipina IgG e IgM, anticoagulante lúpico e com menor frequência o anti-B2-GPI. Eles estão associados à síndrome do anticorpo antifosfolípido que causa fenômenos trombóticos de repetição e piora o prognóstico do paciente (SKARE, 2007).

Anticorpos específicos contra proteínas que se associam a ácidos nucleicos intracelulares podem estar presentes em muitos pacientes e reforçar a possibilidade de um diagnóstico de LES (QUADRO 2). Os anticorpos anti-Sm têm alta especificidade para LES e, juntamente com os anticorpos anti-RNP, reagem com o spliceossoma.

Os anticorpos anti-La (SSB) e anti-Ro (SSA) são específicos de partículas que possuem RNA, sendo este último comum em pacientes com síndrome de Sjögren, mães de recém-nascidos com lúpus neonatal e pacientes com LES. O anticorpo anti-Ro (SSA) tem propriedade ainda de indicar injúria cutânea. Esse anticorpo, por atravessar a barreira placentária em mulheres grávidas, é responsável pelo lúpus neonatal, onde se caracteriza fotossensibilidade (enquanto durar o anticorpo circulante) e bloqueio cardíaco congênito (o qual é permanente) (SHERER *et al.*, 2004).

É importante documentar a presença de anticorpos anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro e anti-La quando o diagnóstico é de LES, porém os títulos desses autoanticorpos

não auxiliam no monitoramento da atividade da doença. No QUADRO 2 se tem a frequência aproximada dos anticorpos citados em pacientes com LES (GOLDMAN; AUSIELLO, 2008; RAHMAN; ISENBERG, 2008).

São escassos os relatos de associação dos anticorpos anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro e anti-La com variantes alotípicas do Fator B do sistema complemento em LES. Estudos neste contexto podem contribuir para uma maior compreensão da fisiopatogenia da doença.

Antígeno – alvo	Frequência aproximada (%)
Antígenos nucleares	99
dsDNA	70-80
Fosfolípidos de membrana	30-40
RNP (U1 – RNP)	33
Ro (SSA)	30-40
La (SSB)	15-20
Fosfolípidos	20-30
P ribossômica	10

QUADRO 2 – AUTOANTICORPOS ASSOCIADOS AO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

FONTE: Amoura et al., 2000; Kowal et al., 2006; Becker-Merok et al., 2006; Ehrenstein and Isenberg, 2004 ; Siegert et al., 1993

2.2.2 Outras Doenças Autoimunes e LES

Estudos em humanos e em animais têm demonstrado que fatores genéticos contribuem aproximadamente com 30 a 50% do risco de um indivíduo desenvolver DAI (JONES; DONALDSON, 2003; HERSHKO; NAPARSTEK, 2006; STOJANOVICH; MARISAVLJEVICH, 2008; GOELDNER *et al.*, 2011). Pacientes com LES apresentam maior susceptibilidade a desenvolver outras DAI, tais como artrite reumatóide, síndrome de Sjögren, doenças autoimunes do fígado, doença celíaca, gastrite atrófica e DAI da tireóide, entre outras (ABBAS *et al.*, 2007; MIRZA *et al.*, 2007; USTA *et al.*, 2007).

Devido à diversidade de achados clínicos, os sintomas do LES em atividade podem ser facilmente confundidos com aqueles relacionados às outras doenças associadas. Portanto, a definição da etiologia correta é de grande importância, visando o tratamento mais apropriado ao paciente (RAHMAN; ISENBERG, 2008).

Sintomas gastrointestinais (GI) são comuns no LES. Vasculites podem estar associadas a dor abdominal, edema, náusea, diarreia e hemorragia gastrointestinal (LAHITA, 2004). A síndrome antifosfolípide no LES pode causar danos à mucosa, úlceras e trombozes (NAKAO *et al.*, 2008). Medicamentos utilizados para o tratamento do LES, como anti-inflamatórios não esteroidais, esteroides, metotrexato e azetioprina podem causar desconforto GI (KIROU; BOUMPAS, 2007; MCCUNE *et al.*, 2007). A concomitância de LES com outras doenças autoimunes GI órgão específicas já foi descrita (MIRZA *et al.*, 2007; EFE *et al.*, 2011) e pode provocar sintomas semelhantes aqueles observados nos pacientes que apresentam apenas LES. A causa dessas associações ainda não está completamente esclarecida, porém pode estar relacionada ao compartilhamento de fatores genéticos de susceptibilidade e exposição a fatores ambientais desencadeantes em comum (RIZZETTO *et al.*, 1973; RODRIGUEZ-REYNA; ALARCON-SEGOVIA, 2005).

Doença celíaca (MIRZA *et al.*, 2007), gastrite atrófica com anemia perniciosa (BENJILALI *et al.*, 2007) e doenças autoimunes do fígado (EFE *et al.*, 2011) são DAI gastrointestinais associadas ao LES. Estudos relatando estas associações ainda são escassos, restringindo-se principalmente a descrições de casos clínicos (LADINSER *et al.*, 1994; HEYMAN *et al.*, 2002), com poucos dados epidemiológicos.

Dentre as DAI do fígado destacam-se a cirrose biliar primária (CBP), a hepatite autoimune (HAI), a colangite esclerosante primária (CEP) e a síndrome de sobreposição (SSP) (KUMAGI; HEATHCOTE, 2008; HIRSCHFIELD *et al.*, 2009).

A CBP caracteriza-se pela destruição dos pequenos ductos biliares intra-hepáticos, inflamação portal e fibrose. O anticorpo anti-mitocôndria (AMA) é o marcador sorológico encontrado no soro dos pacientes, sendo positivo em até 95% deles, com 98% de especificidade (KUMAGI; HEATHCOTE, 2008; GOELDNER *et al.*, 2011). A HAI é uma doença crônica do fígado, onde há autoagressão dos hepatócitos, com consequente formação de autoanticorpos, sendo que o anti-músculo liso e anti-nuclear caracterizam HAI tipo I e o anticorpo anti-LKM caracteriza HAI tipo II (GISH; MASON, 2001). A CEP é considerada uma doença colestática crônica do fígado na qual ocorrem inflamação e fibrose dos ductos biliares. Através

de exames laboratoriais é possível detectar a presença de alguns anticorpos, como o p-ANCA que auxilia no diagnóstico da doença (SILVEIRA; LINDOR, 2008).

Embora a superposição entre LES e HAI seja considerada condição relativamente rara (CHOI *et al.*, 2008), relatos recentes têm ressaltado sua ocorrência inclusive em pacientes jovens, na faixa de 12 a 15 anos, verificando-se que a doença hepática pode preceder o diagnóstico de LES (IRVING *et al.*, 2007; DEEN *et al.*, 2009). Os autores ressaltam a importância de investigar HAI nos pacientes com disfunção hepática e LES. SONOMOTO *et al.* (2009) relataram as complicações da ocorrência de LES, HAI e púrpura trombocitopênica em uma paciente de 51 anos. SÔNIA *et al.* (2009) por sua vez, demonstraram que 4 pacientes (3 mulheres e 1 homem), dentre 50 lúpicos avaliados, apresentavam HAI, sendo que em 2 desses o diagnóstico de LES e HAI foi realizado simultaneamente. No terceiro paciente a HAI associada à CBP antecedeu o LES por alguns anos e o quarto paciente teve LES diagnosticado um ano após a HAI. Ainda nesse contexto, a associação de LES com CEP também tem sido observada (OH *et al.*, 2006), inclusive com situação de nefrite lúpica associada (KADOKAWA *et al.*, 2003).

Por sua vez, LI *et al.* (2006), relatam ser comum o aumento de aminotransferases no soro de pacientes lúpicos e a dificuldade em esclarecer o motivo da alteração, que tanto pode ser por indução provocada pelo uso de medicamentos, como por hepatite viral, doença autoimune do fígado e/ou uso abusivo de álcool. Com a pesquisa dos anticorpos anti-mitocôndria (AMA) em pacientes com LES, os autores caracterizaram que 3 dos 48 pacientes lúpicos apresentavam diagnóstico para CBP. Dessa forma, a presença de AMA em pacientes com lúpus pode ser considerada um forte indicador de DAI.

Os aspectos recém-colocados ressaltam a importância de investigar DAI do fígado em pacientes com LES, como se tem por objetivo no presente estudo.

Alguns estudos demonstram ainda a associação de outras DAI órgão específicas, como a doença celíaca (DC) e a gastrite atrófica em pacientes com LES (FREEMAN, 2008). A DC é considerada uma doença inflamatória intestinal crônica, imunologicamente mediada, que se desenvolve em indivíduos geneticamente susceptíveis ao glúten (KOTZE *et al.*, 2003; HAMER, 2005). O anticorpo anti-endomísio (EmA-IgA) apresenta especificidade próxima a 100% para o diagnóstico da DC (KOTZE *et al.*, 2003; BAI, 2005). De acordo com LUDVIGSSON *et al.* (2012), pacientes com diagnóstico confirmado de DC, apresentam 3 vezes mais chance de

desenvolver LES nos 10 anos seguidos ao diagnóstico do que a população sadia. Estudos realizados por FREEMAN (2008), analisaram 246 casos confirmados de DC, dos quais 6 desenvolveram LES. (LATIF *et al.*, 2010) relatam o caso de uma adolescente de 11 anos com diagnóstico de hipotireoidismo, que apresentava sintomas como constipação intestinal, anorexia e dores articulares, e 6 meses após o primeiro diagnóstico, teve caracterizada a concomitância de DC e LES. Tem-se ainda casos em que o LES precede a DC (KORELITZ; SOMMERS, 1975; ZITOUNI *et al.*, 2004), como no estudo de MIRZA *et al.* (2007) que diagnosticaram DC 8 anos após a confirmação de LES.

A gastrite atrófica é crônica e afeta a mucosa gástrica (KOKKOLA *et al.*, 1998). Fatores imunológicos estão envolvidos na etiologia da doença e os anticorpos anti-célula gástrica parietal (anti-CGP) são considerados os principais marcadores imunológicos (LO *et al.*, 2005). O anti-CGP está presente em 90% dos pacientes com anemia perniciosa, 60% nos que apresentam gastrite atrófica, câncer na mucosa gástrica e infecção por *Helicobacter pylori* (KOTZE *et al.*, 2003). São raros os estudos que relatam a concomitância de LES e gastrite atrófica no mesmo paciente (JEVREMOVIC *et al.*, 2006; FREEMAN, 2008; OSHIMA *et al.*, 2012).

Altos títulos de anticorpos antitireoidianos também têm sido encontrados em pacientes com LES, geralmente em associação com a diminuição da função da tireóide. Estudo realizado com 100 pacientes com LES caracterizou a presença de anticorpos antitireoglobulina em 11% destes em relação a 2% dos controles. Este subgrupo apresentava em comum idade mais elevada e maior tempo de duração da doença. Tem-se ainda inúmeros relatos de casos de hipertireoidismo associado a crianças com LES, chegando a 45% a frequência das que apresentam anticorpos antitireoidianos, dado extraordinariamente elevado, quando comparado com grupo de crianças controle (LORBER *et al.*, 1994).

Os aspectos recém-abordados justificam investigar outros autoanticorpos, além dos anti-nucleares, em pacientes com LES. Espera-se ainda contribuir, através das análises de associação com proteínas do SC e suas variantes alotípicas, para o maior entendimento da ocorrência de tais comorbidades nesses pacientes, conforme será caracterizado no item 2.3.4.

2.3 SISTEMA COMPLEMENTO (SC)

O complemento faz parte do sistema imune inato. Sua principal função é o reconhecimento e eliminação de patógenos via destruição direta e/ou estimulação da fagocitose. A ativação do complemento, no entanto, também está envolvida na patogênese de DAI sistêmicas (CHEN *et al.*, 2010).

O SC foi descoberto na década de 1890, quando sua função foi atribuída a “complementar” o processo de morte bacteriana através de anticorpos presentes no sangue. Atualmente, sabe-se que o SC é composto por aproximadamente 35 proteínas plasmáticas e de superfície celular que participam da imunidade inata contra microrganismos, além de ser o principal mediador humoral do processo inflamatório. Esse complexo sistema está envolvido na resposta imunológica pela geração de fragmentos que promovem a lise celular, quimiotaxia das células inflamatórias, aumento da fagocitose por neutrófilos e macrófagos, participação na ativação de células B e T, e remoção de imunocomplexos (IC) circulantes e células apoptóticas (ABBAS *et al.*, 2007; SARMA; WARD, 2011).

As proteínas do SC são produzidas principalmente no fígado e são encontradas no plasma na sua forma inativa. Para que o SC exerça suas funções, este deve ser ativado, originando fragmentos com diferentes características e funções. A ativação ocorre de forma rápida, após influência de estímulo específico, seguido de uma cascata de auto-amplificação (QU *et al.*, 2009).

Existem três vias principais de ativação do complemento: a via clássica, ativada predominantemente por anticorpos IgM ou IgG ligados aos antígenos; a via das lectinas, a qual é ativada por uma lectina ligante de manose (MBL) e ficolinas, que reconhecem resíduos de carboidratos nos microrganismos; e a via alternativa (VA), ativada nas superfícies das células microbianas e apoptóticas, na ausência de anticorpos (FIGURA 7). Embora as vias de ativação do SC se diferenciem na forma como são iniciadas, todas resultam na geração de complexos enzimáticos (C3 convertases) capazes de clivar a proteína mais abundante do complemento, o componente C3. As vias alternativa e das lectinas são mecanismos efetores da imunidade natural, enquanto a via clássica é um componente fundamental da imunidade humoral adquirida (ABBAS *et al.*, 2007; LOOD *et al.*, 2012).

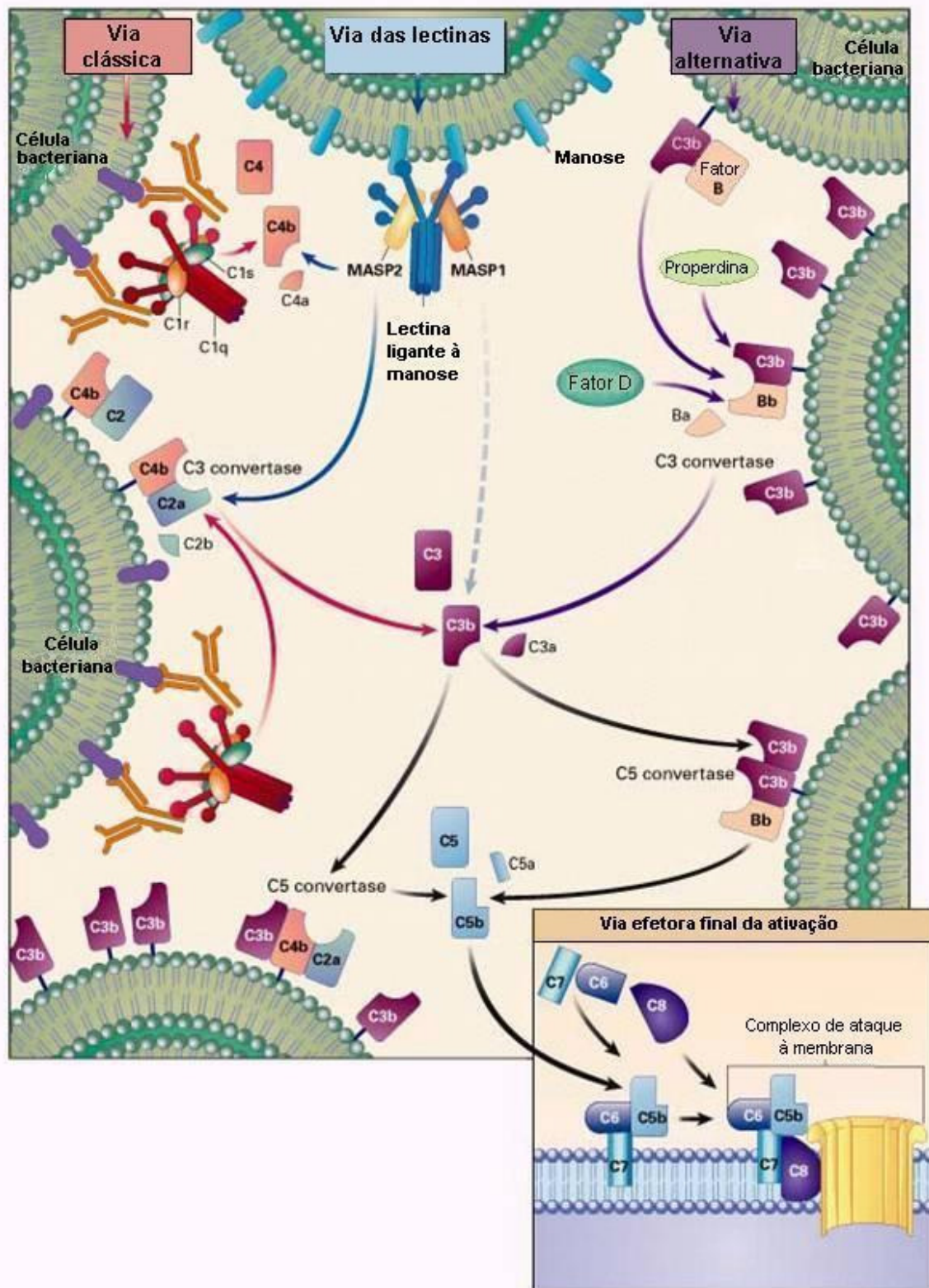


FIGURA 7 - VIAS DE ATIVAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO
 FONTE: Adaptado de WALPORT (2001)

2.3.1 Via Alternativa e Fator B

A via alternativa é ativada principalmente na superfície das células alvo, próprias ou microbianas, na ausência de anticorpos (ABBAS *et al.*, 2007). Esta inicia com a hidrólise de C3, proteína do complemento mais abundante no plasma, em C3b, uma fração ativa que se liga covalentemente a superfície da célula alvo. A proteína Fator B (BF) liga-se à C3b, sendo clivada por uma serina protease plasmática denominada Fator D, originando um fragmento menor Bb, que permanece ligado ao C3b. Nas células alvo, o complexo formado (C3bBb) desencadeia a cascata de amplificação, pois é estabilizado pela proteína properdina, responsável pela ativação dos neutrófilos e pela prevenção da clivagem do complexo pelo Fator H, proteína reguladora da via alternativa (FIGURA 8). Em células normais do hospedeiro, o Fator H liga-se rapidamente ao complexo C3bBb, deixando este inativo. O destino da molécula de C3b ligada a uma superfície será determinado pela afinidade relativa de C3 ao fator H, regulador negativo, ou ao BF, regulador positivo da via alternativa (SARMA; WARD, 2011).

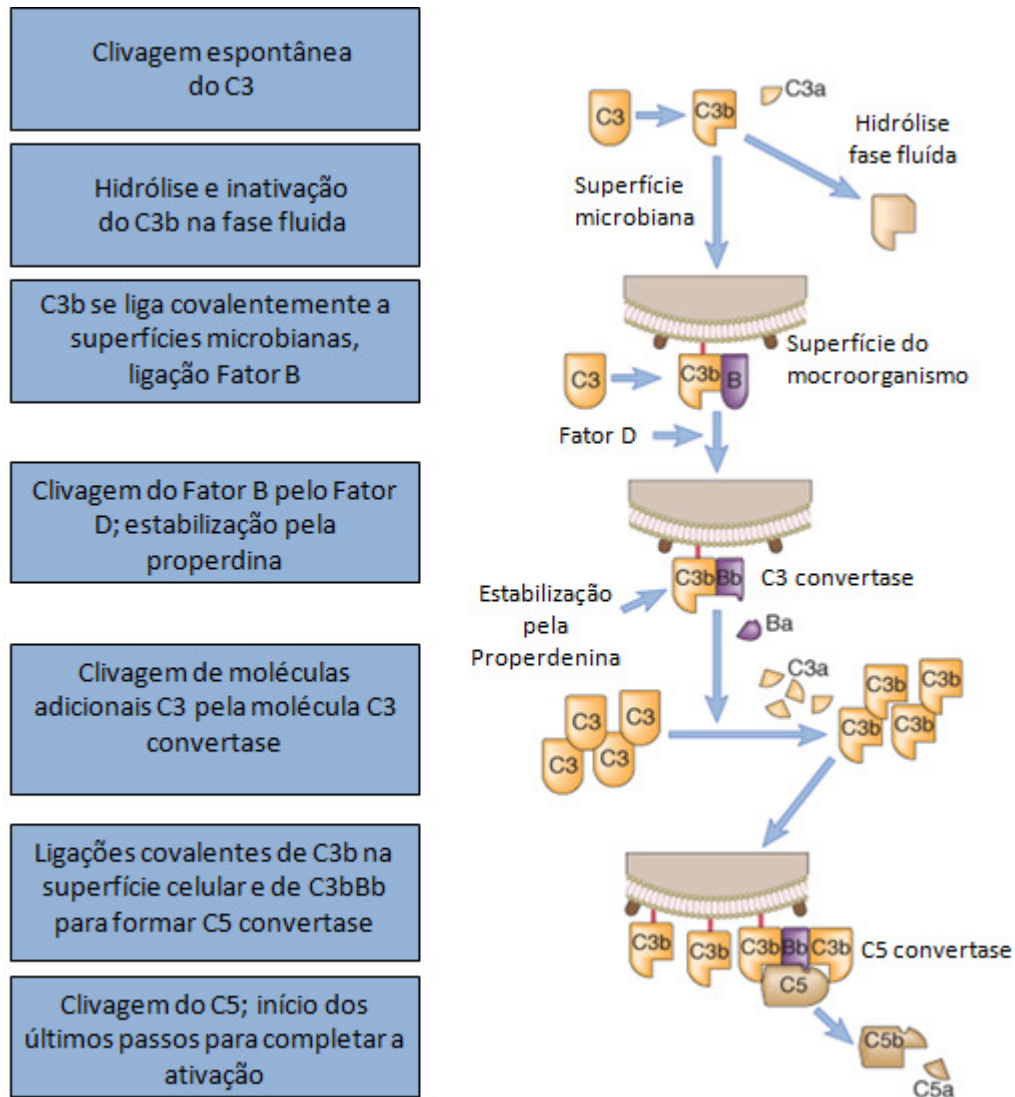


FIGURA 8 - ATIVAÇÃO DA VIA ALTERNATIVA DO SC
 FONTE: Adaptado de ABBAS *et al.* (2007)

O fator B tem um papel central na ativação da VA, e tem sua expressão controlada por um gene localizado na região de classe III do MHC humano, no braço curto do cromossoma 6. Este foi originalmente descrito como uma glicoproteína II rica em glicina, apresentando dois fragmentos de conversão: GAG (Ba) e GGG (Bb). A molécula BF consiste em uma serina protease de cadeia simples (93 KDa), homóloga à C2, com concentração plasmática de 200 µg/ml. O fragmento menor, Ba (30-40KDa), constitui a região amino terminal de BF e o fragmento Bb (60-70 KDa) constitui a região carboxi-terminal da molécula (KOLB *et al.*, 1989; VOLANAKIS, 1998). A ligação de BF ao C3b envolve múltiplos sítios da molécula, que servem

como subunidade catalítica das C3 e C5 convertases da VA (TRAUSTADOTTIR *et al.*, 1998; WATANABE *et al.*, 2006; ABBAS *et al.*, 2007; ALEXANDER *et al.*, 2007).

Na VA, a união dos componentes das convertases (C3 e C5) é inibida pela ligação de uma proteína plasmática reguladora, o fator H, ao C3b depositado na superfície celular. O fator H impede a ligação de Bb ao C3b (ABBAS *et al.*, 2007). Nas superfícies não ativadoras tais como as membranas das células do hospedeiro, a ligação do fator H é promovida pela sua afinidade a resíduos carregados negativamente, como moléculas de ácido siálico. Sua presença na porção carboidrato das glicoproteínas permite que C3b ligado às células do hospedeiro ligue-se rapidamente ao fator H, com subsequente clivagem pelo fator I. O fator H também dissocia o complexo C3bBb que se forma nas superfícies não ativadoras ou que estão presentes na fase fluída (PRODINGER *et al.*, 1999; KOTZE *et al.*, 2003; MESSIAS-REASON *et al.*, 2003).

Concentrações aumentadas de complemento são comumente detectadas em situações inflamatórias. Elevações de C3, C4 e BF representam aumento na síntese hepática, como parte da resposta de fase aguda. Níveis reduzidos de complemento podem ocorrer em doenças relacionadas à deposição de complexos imunes circulantes ou à presença de autoanticorpos (IgG e IgM) que podem levar à hipocomplementemia adquirida. Além disso, deficiências genéticas do complemento podem predispor a DAI (QU *et al.*, 2009). Considerando que o SC corresponde a um mediador central da inflamação, este é reconhecido como alvo terapêutico em potencial (TROUW *et al.*, 2009).

2.3.2 Polimorfismo de BF e Implicações Clínicas

O termo polimorfismo refere-se à ocorrência de genótipos diferentes, resultantes da combinação de alelos de um mesmo *locus*, que podem ou não resultar em diferentes fenótipos. Existem evidências de polimorfismo genético para a maioria dos componentes do complemento, seja da via clássica, alternativa e das lectinas, assim como para proteínas regulatórias solúveis e de membrana, além de receptores do complemento (THIEL *et al.*, 2009; OKEMEFUNA *et al.*, 2010; SEITSONEN *et al.*, 2010).

Avanços a nível molecular têm facilitado a caracterização dos alelos do complemento. Tanto a caracterização fenotípica das variantes proteicas (alotipagem) como a caracterização genômica do DNA (genotipagem) são usadas correntemente. As diferenças fenotípicas detectadas por métodos imunológicos são denominadas de aloantígenos, enquanto as diferenças por carga e/ou peso molecular, detectadas por métodos eletroforéticos, são denominadas variantes eletroforéticas ou alótipos (PRODINGER *et al.*, 1999).

A fenotipagem (alotipagem) dos componentes do complemento pode ser determinada por alterações no peso molecular, mobilidade eletroforética, ponto isoelétrico e atividade funcional de diferentes variantes. Uma metodologia utilizada para sua detecção é a da diferença de cargas elétricas, através de eletroforese em gel de agarose sob alta voltagem, que é o método básico para a separação das variantes. O gel específico e o sistema tampão variam para cada componente e anticorpos monoclonais permitem distinguir diferentes alótipos (MCLEAN; WINKELSTEIN, 1984; SCHNEIDER; RITTNER, 1988).

O polimorfismo de BF foi detectado por eletroforese de alta voltagem em gel de agarose, e subsequente imunofixação com um anticorpo anti-fator B humano (ALPER *et al.*, 1972). Na descrição inicial, foi demonstrada a existência de dois alelos comuns, BF*S e BF*F, localizados no fragmento Ba, e outros mais raros localizados no fragmento Bb. O polimorfismo de BF consiste em duas variantes principais, F e S, e duas menos frequentes, F1 e S07, além de aproximadamente 18 variantes raras. A distância entre o alótipo S e a variante F1 foi escolhida como distância referência (FIGURA 9) (GESERICK *et al.*, 1990).

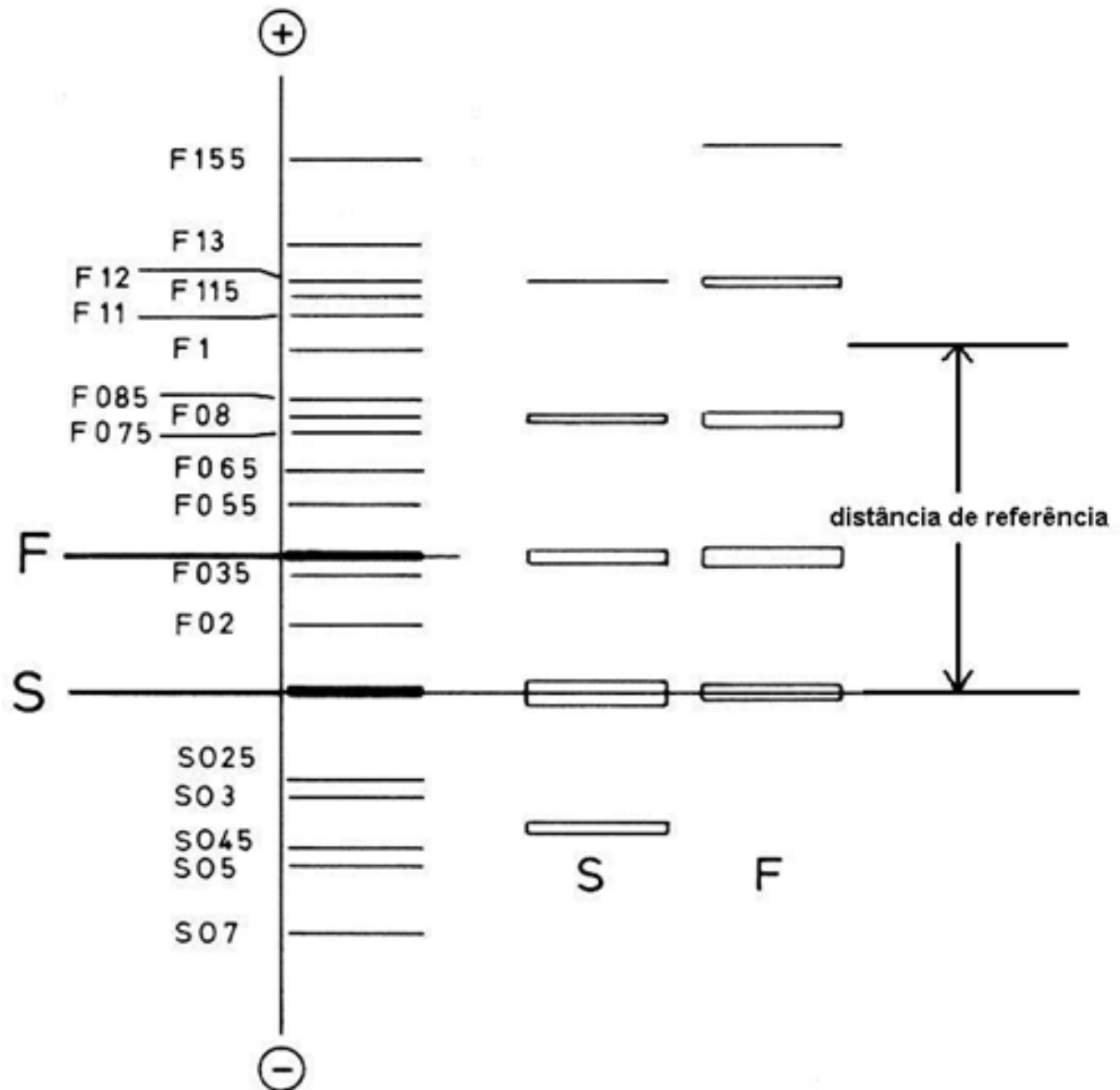


FIGURA 9 - VARIANTES POLIMÓRFICAS DE BF DETECTADAS ATRAVÉS DE ELETROFORESE EM GEL DE AGAROSE E ALTA VOLTAGEM
FONTE: Adaptado de (GESERICK *et al.*, 1990)

Embora o BF apresente um polimorfismo limitado em comparação ao de C4 e aos antígenos de classe I e II do MHC, as variantes alotípicas de BF representam importantes marcadores de susceptibilidade genética a doenças. Diversos estudos têm evidenciado um risco aumentado de desenvolver diabetes mellitus insulino-dependente em indivíduos que apresentem o alelo BF*F1, podendo representar um marcador de susceptibilidade, especialmente em pacientes pediátricos (RAUM *et al.*, 1979; ORREN; PRESCOTT, 1983; ALLANNIC *et al.*, 1985; DI FRANCO *et al.*, 1988). DYER *et al.* (1980) sugerem que o alelo BF*F1 também pode estar envolvido na

patogênese da nefropatia membranosa idiopática. A associação dos alelos BF*F1 e BF*S07 com hanseníase virchowiana, em negros, foi observada por MAUFF *et al.* (1976).

Destacam-se ainda na literatura outros estudos de associação do polimorfismo de BF com doenças, tais como com esclerose múltipla (BERTRAMS *et al.*, 1981; FIELDER *et al.*, 1981), espondilite anquilosante (FIELDER *et al.*, 1981), artrite reumatoide (LANCHBURY *et al.*, 1987; MESSIAS *et al.*, 1994), pênfigo e penfigóide bolhoso (NISHIMUKAI *et al.*, 1991), paracoccidioidomicose (MESSIAS *et al.*, 1994), esquizofrenia (FANANAS *et al.*, 1992), glomerulonefrite (WELCH; FRENZKE, 2001), infecções por *S. pneumoniae*, doença celíaca (UTIYAMA *et al.*, 2005) e cardiomiopatia Chagásica. O QUADRO 3 mostra uma relação de alelos de BF associados a diferentes doenças.

BF*F1	Glomerulonefrite membranosa Diabetes mellitus insulino-dependente Hanseníase virchowiana Eritema nodoso hansênico Doença celíaca	DYER, <i>et al.</i> , 1980 STANAKOVA <i>et al.</i> , 1993 MAUFF <i>et al.</i> , 1983 MESSIAS <i>et al.</i> , 1993 MALAVASI <i>et al.</i> , 1980
BF*F	Neurite óptica Síndrome nefrótica idiopática Doença de Alzheimer	FIELDER <i>et al.</i> , 1981 MC LEAN <i>et al.</i> , 1983 NEMETH <i>et al.</i> , 1995
BF*S	Espondilite anquilosante	MIGONE <i>et al.</i> , 1978
	Artrite reumatóide Doença de Chagas Lúpus eritematoso sistêmico	DYER <i>et al.</i> , 1984 MESSIAS <i>et al.</i> , 2003 MESSIAS <i>et al.</i> , 2000
BF*SF	Artrite reumatóide Doença celíaca	WATZKO; MESSIAS, 1994 MALAVASI <i>et al.</i> , 1980 UTIYAMA <i>et al.</i> , 2005
BF*S07	Hanseníase virchowiana Diabetes mellitus insulino-dependente	MAUFF, HITZEROTH; KLEEBERG., 1983 STANEKOVA <i>et al.</i> , 1993

QUADRO 3 - ALELOS DE BF ASSOCIADOS À DOENÇAS.

2.3.3 Sistema Complemento e LES

Para que a atividade de opsonização e remoção de células apoptóticas e necróticas mediadas pelas proteínas do SC sejam efetivas, é necessária a perfeita regulação deste sistema. Caso exista uma ativação inapropriada ou deficiência de

alguma proteína da cascata, ou mesmo uma ativação desregulada, alguns distúrbios podem surgir, como ocorre no LES (SARMA *et al.*, 2012).

Em pacientes com doenças autoimunes, o sistema complemento contribui para a inflamação e dano tecidual, especialmente nas situações com manifestações renais e dermatológicas. No LES o SC encontra-se altamente ativado. ABBAS *et al.* (2007).

O complemento pode ser ativado nos tecidos por meio de complexos imunes, de fosfolípidos e proteínas mitocondriais, expostos após isquemia tecidual e reperfusão. Esses ativam o complemento diretamente, ligando C1q ou MBL, ou indiretamente pelos anticorpos naturais ou proteína C reativa, que ativam a via clássica. O complemento que é ativado nos sítios de injúria tecidual vai causar dano pela deposição do complexo de ataque à membrana (MAC) e de ligantes com C4b e C3b que ativam leucócitos com receptores do complemento. As anafilatoxinas C3a e C5a liberadas também contribuem para amplificar a injúria ao promover o influxo e ativação de células inflamatórias. Células e tecidos necróticos não expressam as moléculas regulatórias que previnem a ativação do complemento em tecidos normais (UTIYAMA *et al.*, 2005)

Em condições fisiológicas, o complemento contribui efetivamente na eliminação de microorganismos recobertos de anticorpos, promovendo a remoção dos complexos imunes. Entretanto, quando os complexos imunes não são eliminados, o complemento torna-se cronicamente ativado, promovendo a inflamação (OKROJ *et al.*, 2007).

No LES a ativação do complemento, por complexos imunes que se depositam em múltiplos órgãos, está diretamente ligada a fisiopatogenia da doença. A deficiência homozigótica hereditária de C1q, C1r, C1s, está fortemente associada com a susceptibilidade ao LES. O comprometimento na ativação da via clássica, decorrente dessa deficiência, vai refletir, diretamente na solubilização, bem como na remoção dos complexos, favorecendo o depósito destes principalmente nos rins, paredes de vasos e artérias (processo inflamatório). Ocorre também o reconhecimento inadequado de células do próprio organismo, causando ativação desnecessária de células B e T. Deficiência de C2 e C4 também está associada ao desenvolvimento de LES, embora a correlação não seja tão forte quanto com a deficiência de C1q (UTIYAMA *et al.*, 2005; SARMA; WARD, 2011).

Por outro lado, a participação do complemento na eliminação de células apoptóticas dos tecidos é um fator importante na remoção de resíduos celulares, como componentes citoplasmáticos e nucleares parcialmente degradados. Diante de uma deficiência do complemento, principalmente de C1q, há falha na remoção desses resíduos, que pode também suscitar uma resposta autoimune (ABBAS *et al.*, 2007).

Nesse contexto, estudos recentes mostram que o complemento exerce um papel duplo na progressão do LES, apresentando tanto uma função protetora como patogênica, devido a um balanço entre o seu papel na remoção de complexos imunes e células apoptóticas e o seu papel na inflamação. A via clássica, embora envolvida no dano tecidual iniciado por autoanticorpos, contribui benéficamente no *clearance* dos IC e células apoptóticas, enquanto a via alternativa é considerada o mediador chave da inflamação e um forte mecanismo de patogenicidade, em especial na nefrite lúpica (SEKINE A *et al.*, 2011; CHEN *et al.*, 2010).

Esses aspectos despertaram grande interesse nos estudos relacionados à via alternativa no LES, principalmente pelo potencial alvo terapêutico que a mesma representa.

2.3.4 LES e Via Alternativa

Estudos ao longo das últimas três décadas gradualmente trouxeram a compreensão do papel da VA na fisiopatogenia e na progressão do LES, ressaltando seu envolvimento na gravidade da doença, relacionada em especial à nefrite lúpica, assim como nas manifestações extra renais (WATANABE *et al.*, 2006; ALEXANDER; QUIGG, 2007; CHEN *et al.*, 2010; BAO *et al.*, 2011; SEKINE A *et al.*, 2011).

Pesquisas sugerem que a regulação da VA é a chave para o controle do LES. ALEXANDER e QUIGG, (2007) através de experimentos em ratos com lúpus cerebral, compararam o desenvolvimento da doença em um grupo que apresentava concentração de BF suprimida com um grupo que tinha a concentração normal. Observou-se que no primeiro grupo o depósito de IgG e C3 no cérebro estava reduzido, além de ocorrer diminuição na ativação dos neutrófilos e da apoptose, o

que sugeriu diminuição na expressão da via alternativa como sendo um fator de proteção à cerebrite lúpica. Por sua vez, estudos de (BAO *et al.*, 2011), em ratos com deficiência no Fator H, demonstraram significativo aumento de albuminúria, depósito de imunocomplexos nos glomérulos, reação inflamatória nas paredes dos capilares, além de morte prematura por falência renal, enquanto o grupo controle não apresentou alterações significativas. O fator H é considerado um fator de proteção muito importante na nefrite lúpica, capaz de controlar a ativação de C3 causada pelo depósito de imunocomplexos nos glomérulos, impedindo o rápido avanço da doença. Os dados do estudo sugerem que a supressão do fator H acelera o desenvolvimento da nefrite lúpica. CERIBELLI *et al.* (2009), avaliaram o sistema complemento durante fases diferentes do desenvolvimento do LES em humanos e chegaram a conclusões similares aos estudos anteriores, confirmando que a regulação do SC, principalmente da via alternativa, pode retardar o desenvolvimento do LES. Os autores sugerem que a mesma pode ser considerada um potencial alvo terapêutico na doença.

Nesse contexto, embora os diversos estudos caracterizem os efeitos das concentrações/atividade funcional do BF e do fator H da VA no LES, são escassas as pesquisas relacionando os alótipos de BF com a doença. No Brasil, SILVA *et al.* (1999) ao investigar o polimorfismo de BF em pacientes com LES, caracterizou uma relação entre a variante BFS e o desenvolvimento do LES na população do sul do país, demonstrando associação negativa de BFS com comprometimento do sistema nervoso central e serosite nos pacientes.

Por sua vez, embora já se tenha comprovada a associação de inúmeras DAI com o polimorfismo de BF (DYER *et al.*, 1980; MALAVASI *et al.*, 1980; ALLANNIC *et al.*, 1985; STANEKOVA *et al.*, 1990; UTIYAMA *et al.*, 2005), são inexistentes os estudos relacionados com a ocorrência de auto-anticorpos e as respectivas comorbidades em pacientes com LES na população do sul do Brasil.

Tais aspectos corroboram a relevância da investigação da Via Alternativa no LES, bem como sua associação com parâmetros clínicos, laboratoriais e comorbidades presentes nos pacientes.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 COMITÊ DE ÉTICA

O presente estudo constitui uma investigação de caráter imunológico e interinstitucional, realizado através de uma parceria entre a Faculdade Evangélica de Medicina do Paraná e o Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Este foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Evangélico, bem como pela Unidade de Apoio Diagnóstico (UAD) e Direção do HC (ANEXO I).

3.2 CASUÍSTICA

3.3 Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico

Faz parte do estudo um total de 194 pacientes atendidos no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Evangélico de Curitiba, cujas amostras de sangue foram coletadas entre setembro de 2011 e março de 2012.

Atualmente o referido Ambulatório possui aproximadamente 400 pacientes registrados com LES e destes, 300 estão ativos. As consultas acontecem todas as terças feiras no período da manhã e cerca de 30 pessoas são atendidas por semana. Os pacientes foram informados e esclarecidos sobre o projeto e aqueles que concordaram em participar, após consentimento formal, tiveram sua amostra de sangue coletada.

Os pacientes com LES foram selecionados consecutivamente frente aos seguintes critérios de inclusão: o paciente deveria atender ao menos 4 critérios diagnósticos estabelecidos pelo *American College of Rheumatology* (ARNETT *et al.*, 1988) e deveria ser maior de 16 anos, idade mínima para caracterizar o lúpus adulto. Aqueles menores de 18 anos tiveram o termo de consentimento assinado pelo responsável.

A caracterização das amostras dos pacientes foi determinada e devidamente registrada com base na análise de seu histórico clínico, o qual foi levantado através de consulta ao questionário epidemiológico utilizado pelo ambulatório, e através dos prontuários médicos dos pacientes. Visando associações clínicas foram analisados dados referentes à epidemiologia, idade de início da doença, duração da doença, perfil clínico determinado pelos critérios classificatórios para diagnóstico de LES (DE TAN *et al.*, 1982) e características clínicas presentes no momento da consulta de acordo com questionário SLEDAI (FREIRE *et al.*, 2011; TOUMA *et al.*, 2011) (Anexo II e Apêndices 1, 2 e 3).

3.4 Grupo controle

Como grupo controle, foram estudadas amostras de 103 indivíduos voluntários e sadios, que declararam não ter familiares com LES (Apêndice IV). Este grupo é composto por 93% de mulheres (96/103) e 7% (7/103) de homens, sendo a média de idade 42 anos (19 a 81 anos). As amostras de sangue desses indivíduos fazem parte da soroteca do Laboratório de Imunopatologia do Hospital de Clínicas - UFPR. Tais amostras foram obtidas de profissionais e estudantes da área da saúde, os quais tiveram seu sangue coletado após esclarecimento e consentimento formal prévio. Esses eram de origem euro-brasileira, oriundos da mesma área geográfica dos pacientes com LES, e apresentavam a maior proximidade possível em relação ao sexo e idade dos pacientes.

3.5 METODOLOGIA

3.6 Obtenção de amostras

Após prévio esclarecimento e consentimento de todos os indivíduos incluídos no estudo, aproximadamente 10 ml de seu sangue venoso foi coletado e dividido em

dois tubos - sem anticoagulante e com EDTA. As amostras foram centrifugadas por 10 minutos a 3.500 rpm (Centrífuga Eppendorf 5416, Hamburg, Alemanha). Em seguida, as amostras sem anticoagulante foram subdivididas em 3 alíquotas de soro, as quais foram armazenadas à temperatura de -80°C, até serem utilizadas nas determinações laboratoriais. As amostras com EDTA foram subdivididas em plasma e *buffy coat* (camada de leucócitos), os quais foram armazenados à temperatura de -80°C. A coleta de sangue foi realizada no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Evangélico de Curitiba e as determinações laboratoriais foram realizadas no Laboratório de Imunopatologia Molecular do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

3.7 Tipagem de BF

As variantes alotípicas de BF foram detectadas através de eletroforese em gel de agarose, sob alta voltagem, seguida de imunofixação com anticorpos anti-BF humano, de acordo com ALPER *et al.* (1972).

Um total de 191 amostras de soros foram gradualmente aplicadas em placas de vidro contendo gel com 0,8% de agarose (Seakem ME, Marine Colloids, USA), em tampão barbital pH 8.7 (0,0008M de lactato de cálcio; 0,023M de barbital sódico; 0,0037M de ácido barbitúrico), e foram submetidas à eletroforese de alta voltagem (400V, 100mA, 40W), durante duas horas e trinta minutos, sob refrigeração constante a 8°C.

Para o preparo das placas (25 cm x 11 cm), foram aplicados 50 ml de agarose 0,8% (quente) sobre a placa pré-aquecida, fixando de imediato o pente de perfuração. Após 10 minutos, à temperatura ambiente, a placa foi colocada na geladeira, por 30 minutos, para completa polimerização do gel. Em seguida, o pente foi retirado, sendo aplicados 3µl de soro teste nos orifícios do gel, e nas extremidades, uma amostra de soro fresco para controle.

Simultaneamente, o aparelho para eletroforese (LKB-Pharmacia, Sweden) foi preparado, completando-se as duas cubas laterais com a solução de tampão barbital pH 8.7. A placa de vidro foi adaptada entre as cubas e o papel de filtro

Whatmann nº 3 (duplo) foi colocado como ponte entre o gel e o tampão (FIGURA 10).

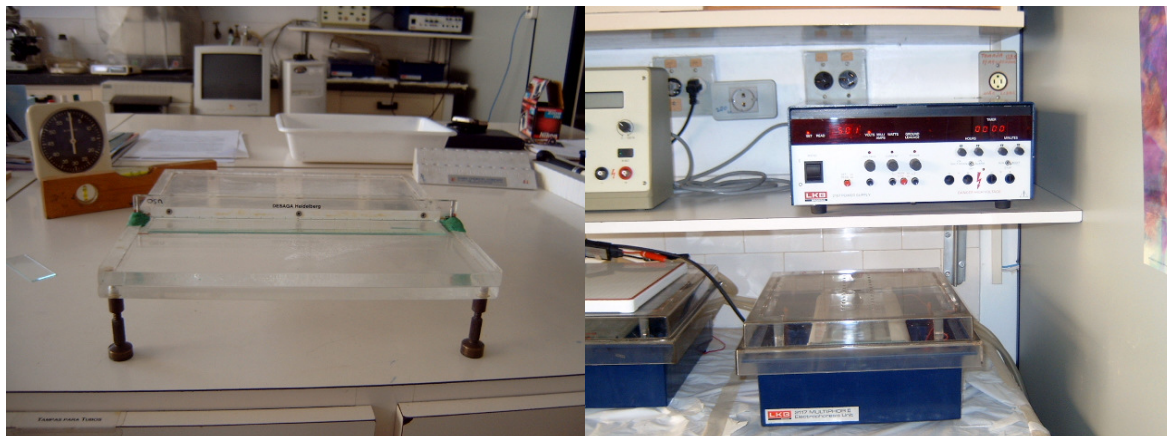


FIGURA 10 - PLACA DE VIDRO PRÉ AQUECIDA E CUBA DE ELETROFORESE COM TAMPÃO
 FONTE: O autor (2012)

Após a eletroforese, foi aplicado sobre o gel o anticorpo anti-BF (Atlantic Antibodies, USA) diluído 1:2 (200µl de anti-BF e 200µl de solução salina 0,9%), com o auxílio de um bastão de vidro. A imunofixação foi realizada com o anticorpo durante 90 minutos, à temperatura ambiente, e em câmara úmida. A seguir, a placa foi lavada com solução salina 0,9% durante 18 horas, e então pressionada com 2 quilos de peso, sob várias folhas de papel filtro úmidas, por 10 minutos. Após secar em estufa a 37°C, a placa foi corada com solução corante a 0,5% (Comassie Brilliant Bleu R-250, Sigma, USA), durante 20 minutos, e posteriormente descorada com solução descorante (450 ml de etanol a 96%; 100 ml de ácido acético e 450 ml de H₂O destilada) por, aproximadamente, 10 minutos. Após lavar novamente a placa em água corrente e secar em estufa, foi realizada a leitura das variantes de BF.

A leitura foi efetuada pela visualização das bandas na região superior à aplicação dos soros na placa, comparando a localização das mesmas com a de soros padrões, de fenótipos conhecidos, conforme descrito na literatura (GESERICK *et al.*, 1990) (FIGURA 11).

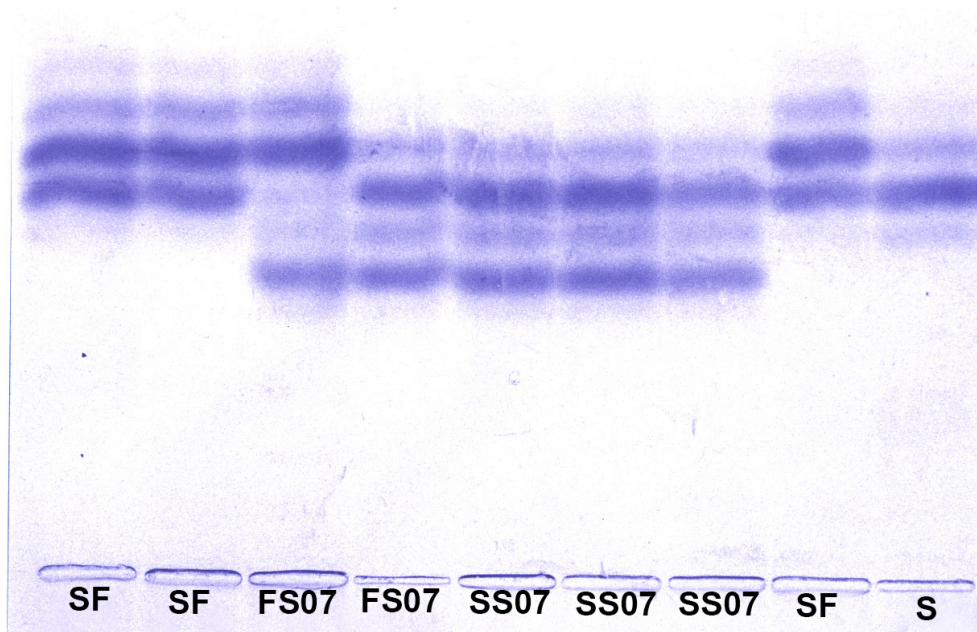


FIGURA 11 - VARIANTES ALOTÍPICAS DE BF DETECTADAS ATRAVÉS DE ELETROFORESE DE ALTA VOLTAGEM
 FONTE: O autor (2012).

3.7.1 Pesquisa de autoanticorpos

Para avaliação de co-morbidade no LES, foram investigados os anticorpos anti-endomísio (EmA-IgA), encontrado na doença celíaca, por técnica de Imunofluorescência Indireta (IFI), conforme descrito por (LADINSER *et al.*, 1994). Os anticorpos anti-células gástricas parietais (anti-CGP), para triagem de gastrite atrófica, foram avaliados também por Imunofluorescência Indireta, conforme descrito por BIGAZZI, ROSE (1984). Esta mesma técnica foi utilizada para pesquisa de anticorpos anti-mitocôndria (AMA), anti-músculo liso (AML), e anti-microsoma de fígado e rim (LKM), encontrados em DAI relacionadas ao fígado (RIZZETTO *et al.*, 1973; BIGAZZI; ROSE, 1984).

Todas as reações de IFI citadas empregam os substratos antigênicos e conjugados fluorescentes preconizados para cada anticorpo investigado. As leituras das lâminas foram realizadas em microscópio de fluorescência (Olympus, Japão) por três observadores independentemente.

A pesquisa de autoanticorpos órgão específicos realizada em 194 amostras, através de técnica de IFI, envolveu os substratos representados no QUADRO 4.

AUTOANTICORPOS	SUBSTRATO
Anti-Músculo Liso (AML)	Estômago de rato
Anti-Mitocôndria (AMA)	Rim de rato
Anti- Microssoma de Fígado (LKM)	Rim e Fígado de rato
Anti Célula Gástrica Parietal (anti-CGP)	Estômago de rato
Anti-Endomísio – (EmA-IgA)	Cordão umbilical humano

QUADRO 4 – AUTOANTICORPOS E RESPECTIVOS SUBSTRATOS ANTIGÊNICOS EMPREGADOS NAS REAÇÕES DE IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA
FONTE: O autor (2012)

3.8 Preparo do substrato

Para a obtenção dos órgãos de rato é necessária a aquisição de um animal de aproximadamente 4 meses, fêmea, fornecido pelo biotério da Universidade Federal do Paraná. O animal é mantido em jejum por 2 dias e, após sacrifício, realiza-se a dissecação dos órgãos como estômago, rim e fígado, seguida de lavagem exaustiva dos mesmos em soro fisiológico. Estes órgãos são clivados e imersos em OCT-Tissue Tek (Miles, USA) e rapidamente congelados em nitrogênio líquido (FIGURA 12). Os blocos são mantidos em freezer à -80°C até que sejam feitos cortes criostáticos de 3µm de espessura (Reichert Histostat, USA). As lâminas contendo os cortes são mantidas à -20°C até o momento do uso nas reações específicas.

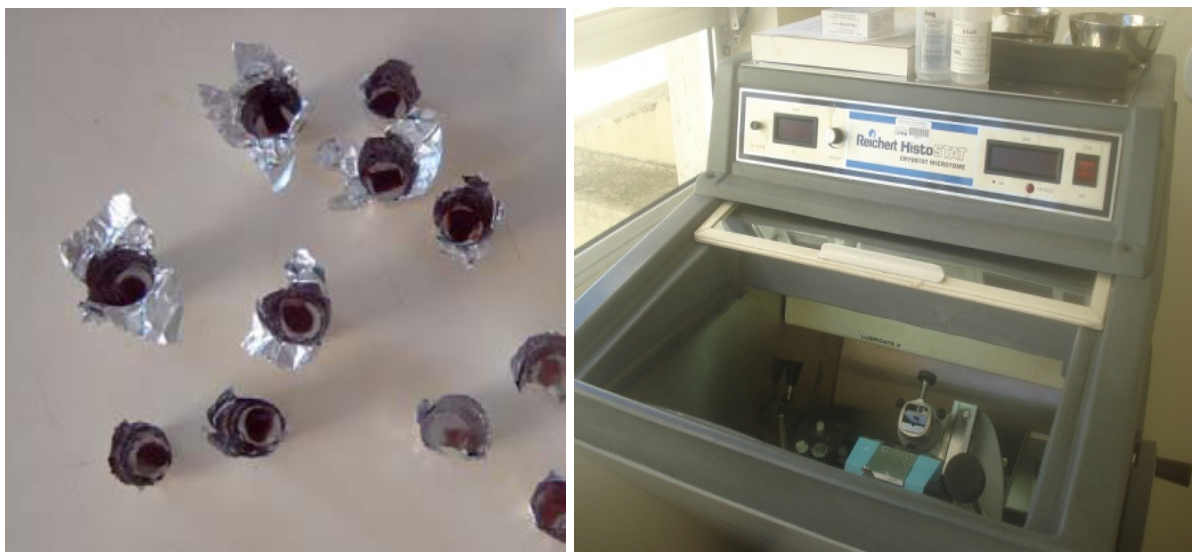


FIGURA 12 - PREPARO DOS SUBSTRATOS UTILIZADOS NAS REAÇÕES DE IFI
 FONTE: O autor (2012)

3.9 Reação de Imunofluorescência Indireta Indireta para AML, AMA, LKM e anti-CGP

Para a pesquisa dos autoanticorpos AML, AMA, LKM e CGP as amostras foram diluídas à 1:20 e 1:40 em tampão fosfato salina (PBS), pH 7.2. Os soros teste e os controles positivos e negativos foram aplicados sobre as lâminas contendo os substratos específicos para cada autoanticorpo, as quais foram incubadas por 30 minutos à temperatura ambiente. Após incubação e lavagem das lâminas com PBS, incubou-se novamente com conjugado fluorescente anti-imunoglobulina humana (GMK, Porto Alegre, RS) durante 30 min. Em seguida, realizou-se a montagem das lâminas com glicerina alcalina.

A leitura foi realizada em microscópio de fluorescência (Olympus, Japão), por três observadores, independentemente. O antígeno alvo do AML é a actina F do músculo, sendo a fluorescência detectada nas células da musculatura lisa de maneira uniforme ou granular (FIGURA 13). O AMA apresenta o complexo da enzima piruvato desidrogenase (70 kDa e 48 kDa) como antígeno alvo e cora intensamente o citoplasma de células epiteliais de túbulos distais (granular fino) e das alças de Henle, e de forma mais fraca os túbulos proximais (FIGURA 14). O anticorpo anti-LKM possui como antígeno alvo o retículo endoplasmático liso e rugoso (50 kDa), e no fígado cora o citoplasma do hepatócito (granular fino difuso),

enquanto no rim cora o epitélio renal tubular proximal (FIGURA 15). O anticorpo anti-CGP tem como antígeno alvo as subunidades α e β da adenosina trifosfatase gástrica H/K (ATPase) e cora o citoplasma das células parietais da mucosa gástrica fúndica (FIGURA 16).

Todas as amostras positivas nos testes de triagem foram retestadas para definição do título final de autoanticorpos. Considerou-se positivas as reações com títulos iguais ou superiores a 1:40 para os anticorpos AML e CGP, e iguais ou superiores a 1:20 para LKM e AMA.

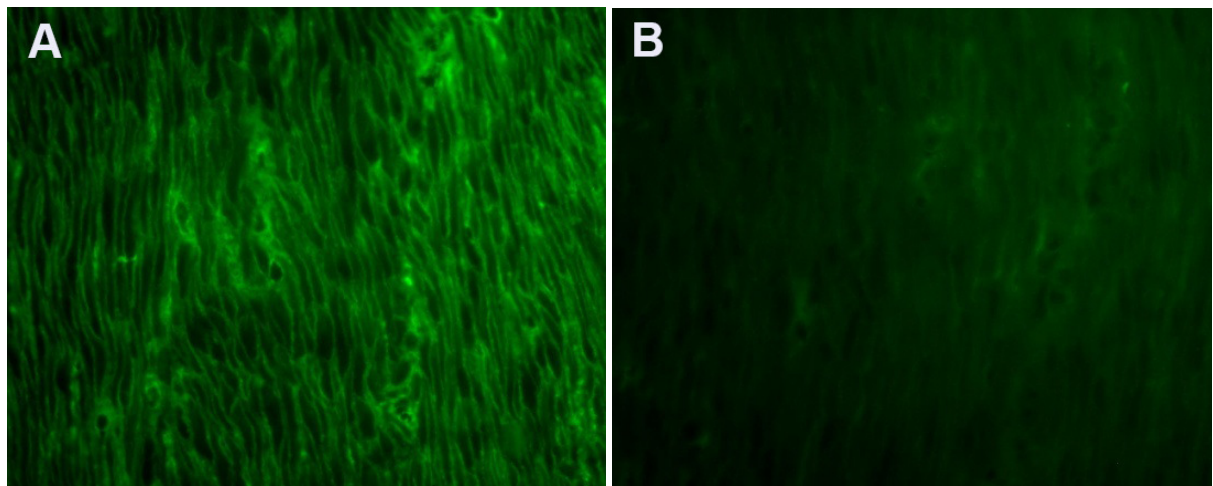


FIGURA 13 - IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA PARA O ANTICORPO AML. REAÇÃO POSITIVA (A), REAÇÃO NEGATIVA (B)
FONTE: O autor (2012)

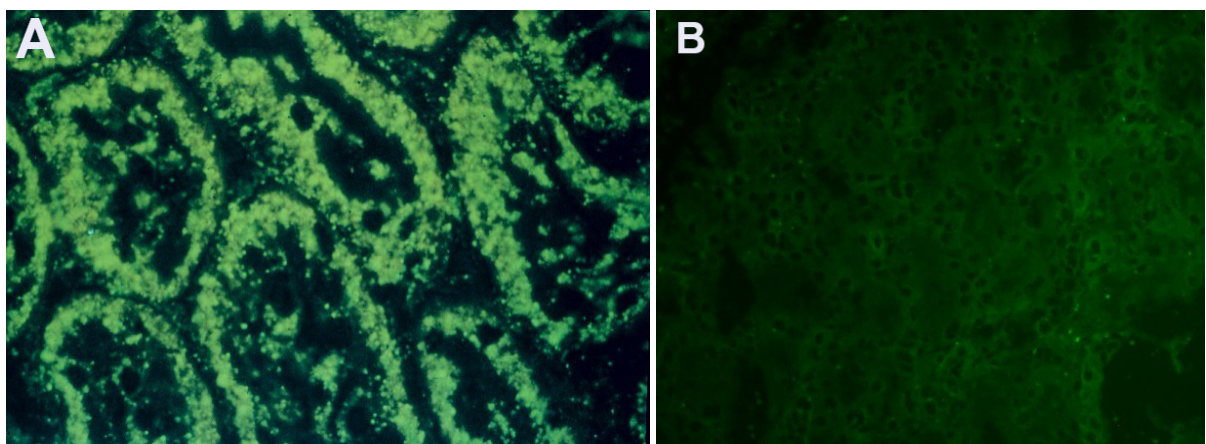


FIGURA 14 - IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA PARA O ANTICORPO AMA. REAÇÃO POSITIVA (A), REAÇÃO NEGATIVA (B)
FONTE: O autor (2012)

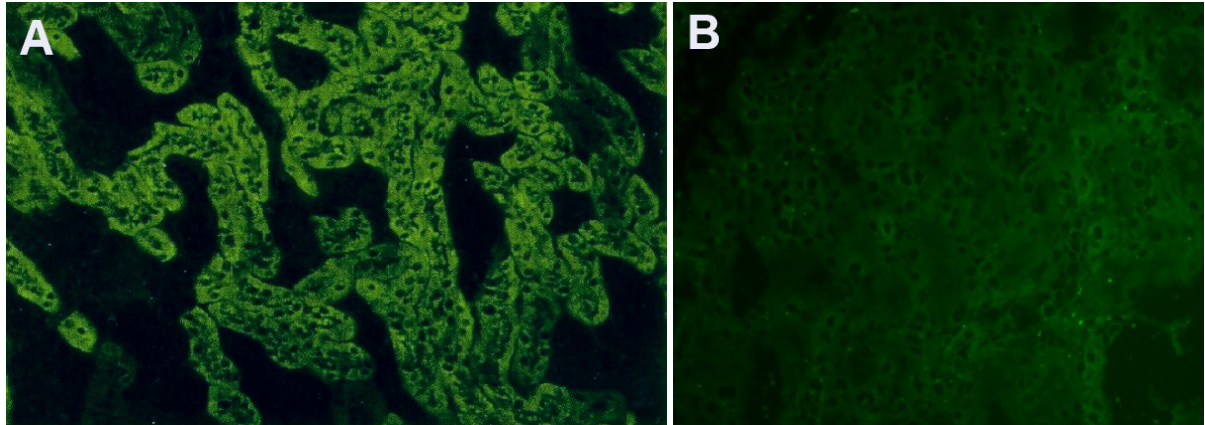


FIGURA 15 - IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA PARA O ANTICORPO LKM. REAÇÃO POSITIVA (A), REAÇÃO NEGATIVA (B)
FONTE: O autor (2012)

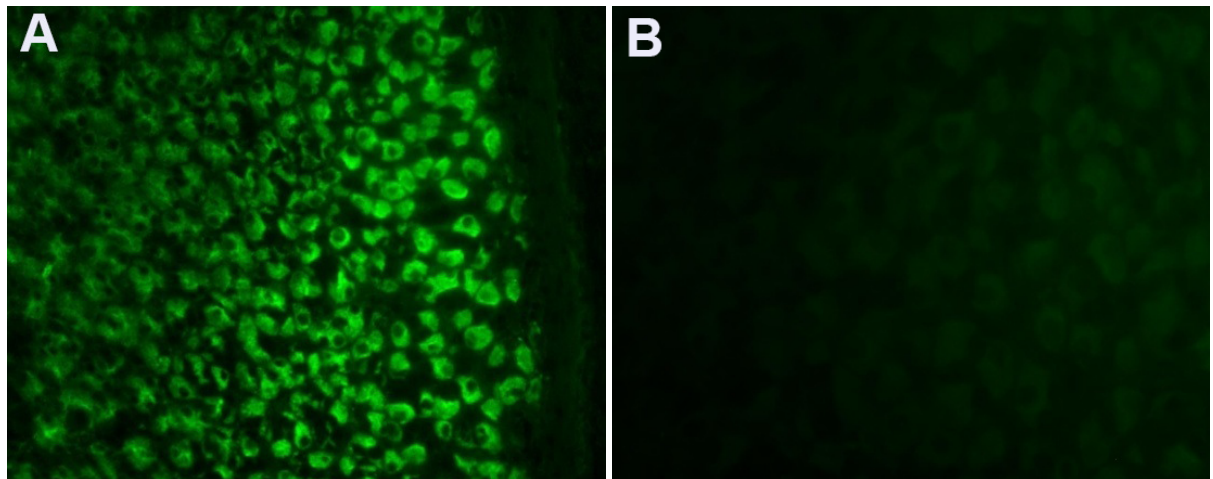


FIGURA 16 - IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA PARA O ANTICORPO CGP. REAÇÃO POSITIVA (A), REAÇÃO NEGATIVA (B)
FONTE: O autor (2012).

3.10 Pesquisa dos anticorpos anti-endomísio

Os anticorpos antiendomísio (EmA-IgA) foram investigados nas 194 amostras de soros, por técnica de IFI, utilizando como substrato cortes criostáticos de cordão umbilical humano, conforme descrito por LADINSER *et al.* (1994).

3.11 Preparo do substrato para o EmA-IgA

O cordão umbilical humano é obtido de gestantes saudáveis atendidas no Centro Obstétrico do Hospital de Clínicas da UFPR no momento do parto. Após a excisão do cordão, um pequeno fragmento deste é mergulhado em solução salina 0,9% e transportado ao Laboratório de Imunopatologia, onde é seccionado, transversalmente, em pequenos blocos. Esses são mergulhados em OCT-Tissue Tek (Miles, USA), e rapidamente congelados em nitrogênio líquido, sendo então mantidos à temperatura de -80°C. São realizados cortes criostáticos de 3µm de espessura (Reichert Histostat, USA) os quais são colocados sobre lâminas de vidro e mantidos em freezer à -20°C até o momento de uso nas reações de IFI.

3.12 Reação de Imunofluorescência Indireta para o EmA-IgA

As amostras de soro em estudo foram submetidas a uma diluição inicial de triagem (1/2,5) em tampão PBS, pH 7.2, e aplicadas sobre as lâminas contendo o substrato. Após incubação em câmara úmida (30 min., temperatura ambiente) e lavagem das lâminas com PBS (3 vezes, 5 min. cada vez), os cortes foram cobertos com o conjugado fluorescente anti-IgA humano (GMK, Porto Alegre, RS), previamente titulado. Procedeu-se nova incubação e lavagem das lâminas como já descrito, e montagem com glicerina alcalina.

As leituras foram realizadas em microscópio de fluorescência (Olympus, Japão), sendo consideradas positivas as amostras que caracterizam fluorescência a partir da diluição 1/2.5, no tecido de endomísio (substância intermiofibrilar) que contorna as fibras de músculo liso na parede dos vasos e artérias do cordão umbilical (FIGURA 17). Todos os soros positivos na diluição inicial de triagem foram retestados para definição do título final de anticorpos. Controles positivos e negativos são incluídos em cada bateria de testes.

Todas as amostras dos pacientes que apresentaram reação de EmA-IgA positiva foram investigadas para a presença de anticorpos anti-transglutaminase

tecidual (anti-tTG), por metodologia de ELISA, utilizando kits comerciais (Inova Diagnostics Inc., San Diego, CA, USA).

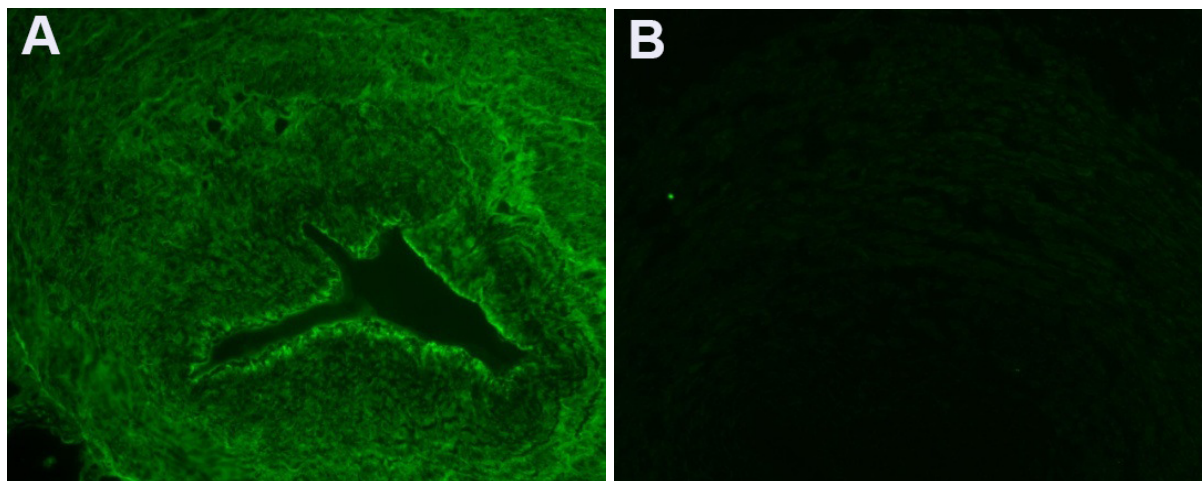


FIGURA 17 - IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA PARA O ANTICORPO EMA-IGA. REAÇÃO POSITIVA (A), REAÇÃO NEGATIVA (B)
FONTE: O autor (2012).

3.13 Associação clínico-laboratorial

Os dados clínicos, sorológicos e demográficos dos pacientes foram avaliados e compilados através do questionário aplicado ao paciente no momento da coleta de sangue, bem como por revisão dos prontuários médicos dos mesmos. Esses dados foram submetidos à análise visando associação com os resultados laboratoriais obtidos na tipagem do BF, assim como nas determinações séricas de todos os auto-anticorpos realizados na pesquisa.

3.14 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos na tipagem de BF e na pesquisa de auto-anticorpos foram gradualmente organizados em tabelas e gráficos e ao término das reações associados aos dados clínicos, sorológicos e demográficos dos pacientes, visando

através da análise estatística adequada fazer a associação clínico-laboratorial dos dados.

As frequências fenotípicas de BF foram determinadas através de contagem direta. O número de indivíduos portadores dos alelos foi obtido por contagem direta, a partir de frequências fenotípicas. As frequências gênicas foram calculadas contando-se quantas vezes um determinado alelo esteve presente em uma determinada amostra e então este número foi dividido pelo número total de alelos existentes na mesma amostra.

A análise das frequências alótípicas nos grupos comparados foi elaborada através de uma tabela de contingência 2 x 2, aplicando-se sempre o teste Exato de Fisher.

Para as análises de associação foram realizados testes de independência entre as variáveis utilizando-se os testes do qui-quadrado com correção de Yates ou teste de Fisher bicaudal, conforme adequado. Quando apropriado, foi calculado o *odds ratio*, com intervalo de confiança de 95%. As comparações entre médias foram feitas através dos testes ANOVA, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Valores de p menores que 0.05 serão considerados significativos. Para auxiliar a análise estatística deste trabalho foram utilizados os programas “Microsoft - Statistica versão 8.0” e “GraphPad Prism – versão 3.0”.

A hipótese de equilíbrio de Hardy-Weinberg segundo Guo e Thompsen (2002), foi testada utilizando o programa arlekin V.3.5 (ESCOFFIER, 2010).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A prevalência e incidência global do LES variam de 1,4 a 21,9% e de 7,4 a 159,4 casos/100.000 habitantes respectivamente. Fatores sócio demográficos, como sexo, raça e etnia exercem importante papel na incidência da doença, frequência de suas manifestações e resposta à terapêutica (ZUBIRIA SALGADO; HERRERA-DIAZ, 2012). O alto custo anual do tratamento de cada paciente e o acometimento predominante de adultos jovens, em sua maioria mulheres, aliado aos índices de morbimortalidade, fazem da doença uma questão de saúde pública e de grande interesse investigativo.

O sistema complemento, através de suas três vias de ativação, apresenta importante papel na defesa, homeostase e imunorregulação. Porém, no LES, desempenha função dupla, praticamente paradoxal, com participação na proteção e na patogênese da doença, pois assim como atua na remoção de complexos imunes e células apoptóticas, é o principal mediador da inflamação (BAO; QUIGG, 2007; SEKINE A *et al.*, 2011).

A via clássica é responsável pela remoção dos complexos imunes e células apoptóticas, por outro lado, há fortes evidências que a ativação da VA é a causa do dano tecidual contínuo, principalmente no rim. Deposição renal de BF é encontrada em grande parte dos pacientes que apresentam nefrite lúpica de classe IV e V (estágios avançados do comprometimento renal). WATANABE *et al.* (2006) demonstraram que animais com LES e deficiência de BF apresentam menores índices de proteinúria e dano renal que o grupo controle. Tais aspectos respaldam a importância do estudo da VA, sugerindo que esta seja uma abordagem promissora para o tratamento do LES. A inibição seletiva e direcionada da VA do complemento já é um tratamento efetivo de lúpus murino, com melhores resultados do que bloquear todas as vias, possivelmente devido à contribuição protetora das vias clássica e das lectinas (SATO *et al.*, 2011; SEKINE A *et al.*, 2011).

O presente estudo apresenta caráter pioneiro na população brasileira. A alotipagem do fator B (BF) da via alternativa e a busca de associação com os dados obtidos através de um amplo painel de autoanticorpos poderão conduzir a uma nova forma de interpretar e valorizar a presença de cada marcador sorológico.

Tais dados, aliados aos aspectos clínicos e sorológicos, poderão levar a uma real contribuição na história natural da doença de cada paciente.

Os resultados obtidos na tipagem dos fenótipos de BF e na determinação dos autoanticorpos AML, AMA, anti-LKM, anti-CGP e EmA-IgA nos pacientes encontram-se relacionados no Apêndice 1. As informações relativas aos dados clínicos dos pacientes e do questionário aplicado (SLEDAI), encontram-se nos Apêndices 2 e 3. Os dados referentes aos soros controles estão demonstrados no Apêndice 4.

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DE PACIENTES EM ESTUDO

Foram analisadas amostras de soro dos 194 pacientes com LES, dos quais 92,8% (180/194) são do gênero feminino e 7,2% (14/194) do gênero masculino (GRÁFICO 1), caracterizando uma proporção entre mulheres e homens de 12,8:1. A idade dos pacientes variou de 17 a 67 anos (média $38,97 \pm 11,84$ anos) no momento da coleta de sangue (Apêndice 1). Destes, 29% (56/194) apresentavam-se na faixa etária entre 16-30 anos, 69% (134/194) entre 31- 60 anos e 2% (4/194) acima de 60 anos (GRÁFICO 2).

Os dados demográficos dos pacientes foram coletados através do questionário aplicado no momento da coleta de sangue e/ou da análise de prontuários e podem ser observados na TABELA 1.

TABELA 1 - DADOS DEMOGRÁFICOS DOS PACIENTES COM LES E CONTROLES

Grupos em estudo	Número	Gênero	Média de idade (faixa etária)	Mediana (anos)
Pacientes	194	180 F;14M	38,97 (17 - 67)	40
Controle	103	96 F; 7 M	41,8 (19 - 81)	40

NOTA: F= feminino; M= masculino.

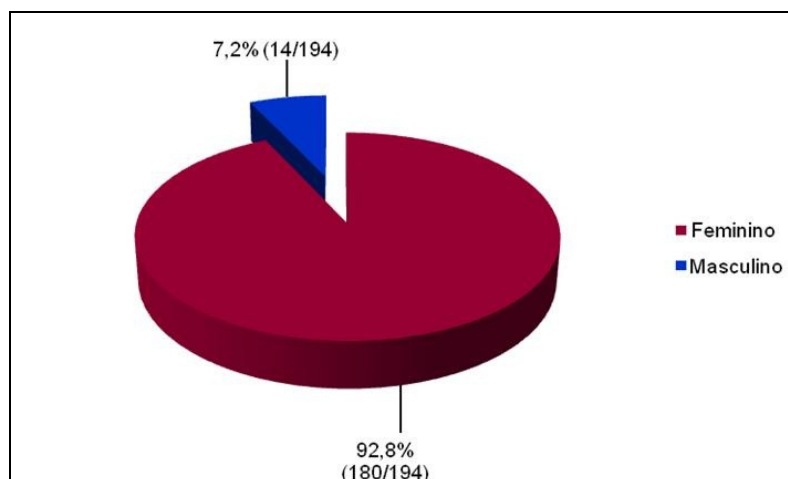


GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES COM LES DE ACORDO COM O GÊNERO

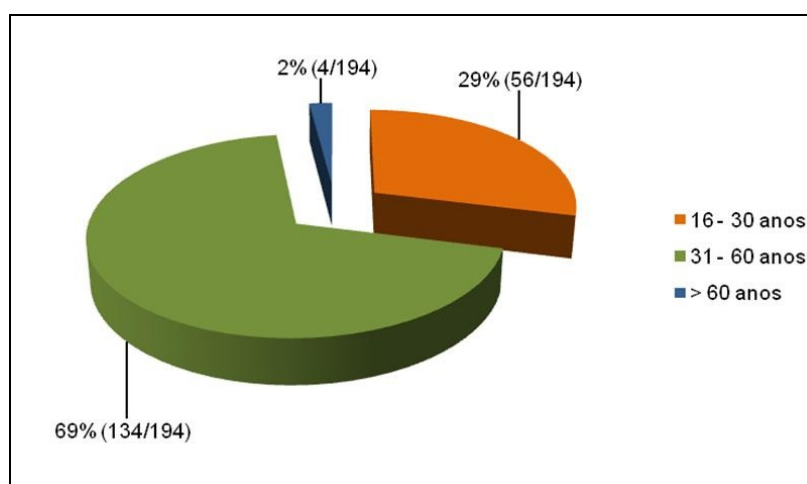


GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA

Visando análises e associações clínicas posteriores foram levantados dados referentes à idade de início da doença (LES Juvenil < 16 anos e LES Adulto > 16 anos; FIGURA 18-A), duração da doença (0 a 2 anos, >2 a 10 anos e >10 anos; FIGURA 18-B), perfil clínico e sorológico dos pacientes (TABELA 2, GRÁFICO 3 e GRÁFICO 4). Os dados mostram que 10% (19/192) dos pacientes tiveram LES juvenil e 90% (173/192) iniciaram a doença, já adultos. Em relação à duração da mesma, predominam pacientes entre 2 a 10 anos (55%; 106/192), comparados aos pacientes com doença mais recente (0 a 2 anos; 10%; 19/192) ou mais antiga (> 10 anos; 35%; 67/192). Estes dados também podem ser observados nos Apêndices 1, 2 e 3.

Em alguns pacientes não foi possível obter a idade de início da doença ou duração da mesma, assim como algumas informações clínicas ou sorológicas na totalidade dos mesmos (N=194), o que explica a variação no número total de indivíduos analisados (N) para alguns parâmetros.

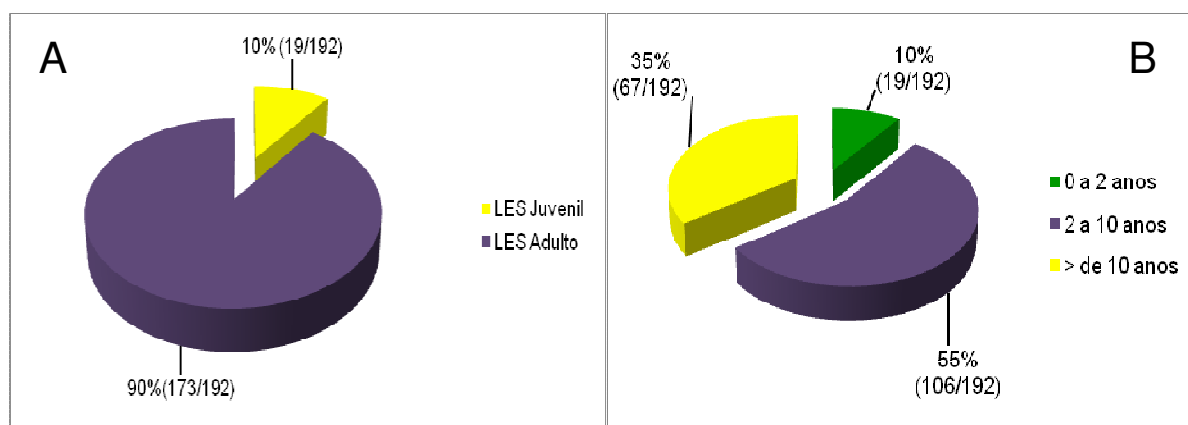


FIGURA 18 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES DE ACORDO COM A IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA (A) E DURAÇÃO DA DOENÇA (B)

TABELA 2 - PERFIL CLÍNICO E SOROLÓGICO DOS PACIENTES COM LES

DADOS	n	%
Artrite	111/192	57,8
Fotossensibilidade	137/190	72,1
Rash Malar	92/192	47,9
Úlcera oral	86/191	45,1
Lesão discoide	26/191	13,6
Serosite	36/194	18,5
Glomerulonefrite	82/194	42,3
Psicose	17/193	8,8
Convulsões	21/191	11,0
Leucopenia	54/193	28,0
Trombocitopenia	43/191	22,5
Anemia Hemolítica	21/191	11,0
FAN	193/194	99,5
Anti DNA	59/193	30,6
Anti-Ro	67/192	34,9
Anti-La	38/191	19,9
Anti-Sm	44/189	23,3
Anti-RNP	50/182	27,5
Anticardiolipina IgG	27/191	14,2
Anticardiolipina IgM	25/193	13,0
Anticoagulante lúpico	22/180	12,2

NOTA: n = número de indivíduos; FAN= fator anti-nuclear

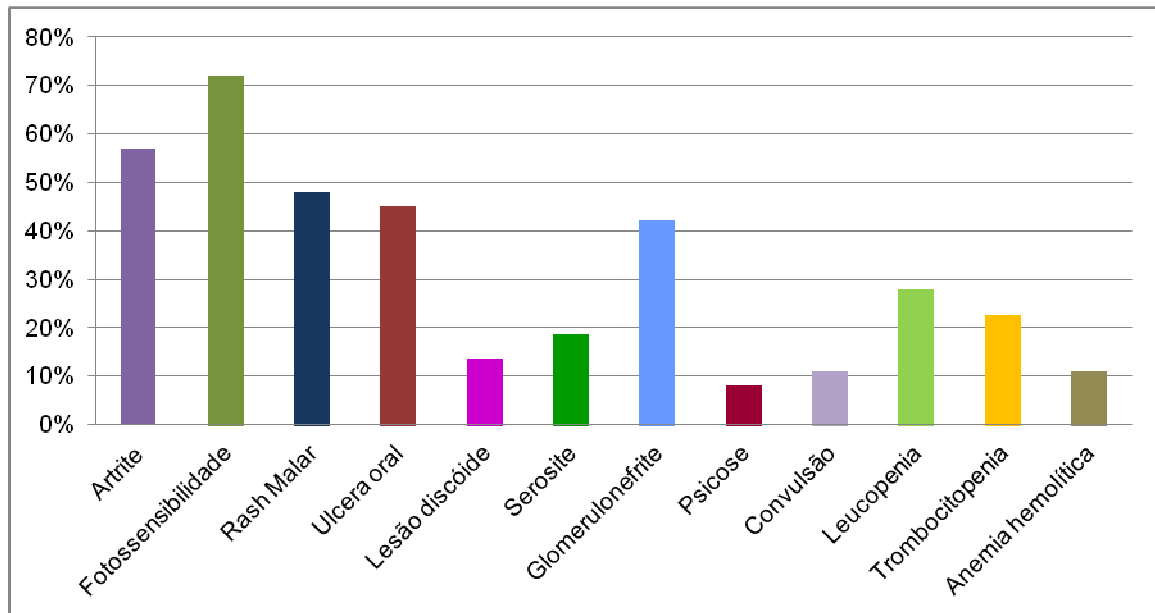


GRÁFICO 3 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM LES

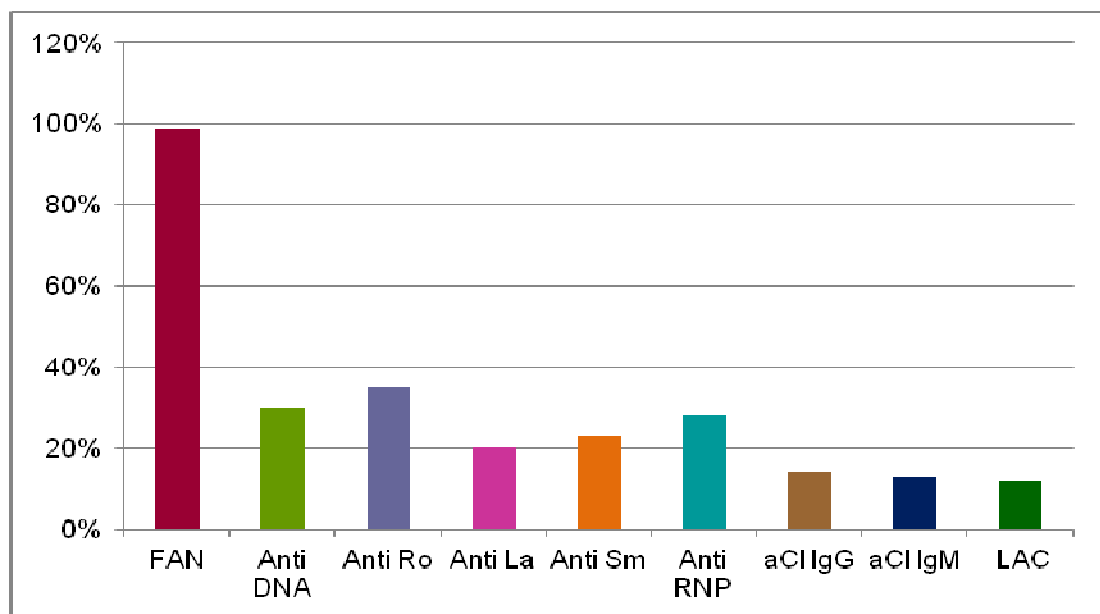


GRÁFICO 4 - CARACTERÍSTICAS SOROLÓGICAS DOS PACIENTES COM LES.
NOTAS: FAN: FATOR ANTI-NUCLEAR; ACL-IgG: ANTICARDIOLIPINA IgG; ACL-IgA: ANTICARDIOLIPINA IgA; LAC: ANTICOAGULANTE LÚPICO

Uma característica marcante do LES é a sua ocorrência com maior frequência no sexo feminino. A causa dessa predominância ainda não está totalmente esclarecida porém, a influência hormonal pode ser evidenciada através da exacerbação da doença em pacientes gestantes e naquelas que realizam reposição hormonal (SAWALHA *et al.*, 2012). O número de mulheres adultas

acometidas para cada homem varia em relação às diferentes etnias, podendo atingir aproximadamente 4:1 a 13:1, sendo a maioria dos casos diagnosticados entre as idades de 15 e 44 anos. No período reprodutivo, pode ser superior a 15:1. Em crianças e mulheres acima de 55 anos, a proporção é próxima a 2:1 (GOLDMAN; AUSIELLO, 2008; LERANG *et al.*, 2012; SAWALHA *et al.*, 2012). Em Natal (RN), BEZERRA *et al.* (2005) relatam a proporção de 20 mulheres acometidas para cada homem.

A proporção de 12,8:1 encontrada no presente estudo apresenta-se dentro dos padrões relatados na literatura (92.8% ♀; 7.2% ♂). O alto índice de mulheres acometidas é coerente com a média de idade da população em estudo (38,97 anos), que inclui um grupo entre puberdade e menopausa, momento de maior acometimento da doença. A grande diferença na proporção, quando comparado aos dados de BEZERRA *et al.* (2005), pode ser justificada pela própria diferença regional e étnica da população. Exposição a raios UVA e UVB na região Nordeste do país é muito maior que na região Sul, fazendo com que fatores ambientais possivelmente tenham influenciado nos maiores índices de desenvolvimento da doença. Por outro lado, a população nordestina apresenta elevado número de negros (10.5%) quando comparado aos outros estados do país, enquanto a região sul apresenta a maioria de brancos (77.8%), o que também explicaria a maior proporção de mulheres afetadas por Bezerra, já que a população negra é acometida de 3 a 4 vezes mais que a branca (GOLDMAN; AUSIELLO, 2008; BRASIL.GOV.BR, 2013).

Estudos demonstram que mulheres com idade entre 16 e 39 anos, apresentam estatisticamente maior incidência da doença do que aquelas com mais de 60 anos de idade (GILLERMO; LERANG 2012) e que pacientes acometidos após os 40 anos apresentam maior taxa de sobrevivência (O'NEILL; CERVERA, 2010). No presente estudo foi possível observar a reprodução dos dados da literatura. A maior concentração de pacientes (69%; GRÁFICO 2) encontra-se no grupo que apresenta a idade de maior prevalência de desenvolvimento da doença (31 a 60 anos). O grupo composto por pacientes mais jovens (16 a 30 anos) corresponde a 29% da população em estudo. Apesar da faixa etária também pertencer ao período de alta manifestação do LES sugerido pela literatura, deve-se avaliar que grande parte dos pacientes procura por atendimento médico no período de atividade da doença. Já o terceiro grupo, composto por pacientes com mais de 60 anos, corresponde a apenas 2% da população em estudo, o que pode ser justificado pelo

baixo índice de desenvolvimento da doença após os 60 anos e pelos maiores índices de mortalidade daqueles que apresentaram manifestações precoces e de maior gravidade.

Apesar do LES ocorrer com maior frequência em mulheres na fase adulta, a doença pode se manifestar em qualquer idade. De acordo com LIVINGSTON *et al.* (2011), 15-20% dos pacientes desenvolvem a forma juvenil da doença, caracterizada pelo diagnóstico anterior aos 16 anos, dado este respaldado por outros autores (PONS-ESTEL *et al.*, 2010; LIVINGSTON *et al.*, 2011). No presente estudo, 10% da população afetada apresenta LES juvenil (FIGURA 18-A). Baseando-se na literatura, é possível que os mesmos desenvolvam doença mais grave e agressiva, com envolvimento renal 75 a 80% mais frequente que nos pacientes com LES adulto e com maior probabilidade ainda de envolvimento neurológico (HABIBI *et al.*, 2011; RUGGIERO *et al.*, 2013). O tratamento do LES juvenil e adulto é semelhante, no entanto, o diagnóstico do LES juvenil é complexo, pois o sistema imune das crianças por ainda não estar completamente formado, leva a confundir o diagnóstico inicial com infecção. Esse aspecto pode retardar o início do tratamento correto (ZHU *et al.*, 2013).

Estudos da década de 1950 indicavam que apenas 50% dos pacientes sobreviviam por mais de cinco anos após o diagnóstico de LES. Atualmente, decorrente do diagnóstico mais precoce e tratamento adequado, estima-se que aproximadamente 93% dos pacientes sobrevive além dos 5 anos, e que 85% sobrevive com mais de 10 anos de duração da doença, excluindo-se os casos que apresentam nefropatias, nos quais a sobrevida é menor (O'NEILL; SCHRIEBER, 2005). Considerando que muitos pacientes deixam de frequentar o ambulatório e perdem o acompanhamento médico com o tempo, os dados de duração da doença obtidos neste estudo equivalem aos da literatura, pois 55% dos pacientes apresentam a doença na faixa de 2 a 10 anos de duração e 35% por mais de 10 anos. Esses dados, por si, refletem o acerto e precocidade no diagnóstico desses pacientes, aliados certamente à correta conduta terapêutica e acompanhamento dos mesmos.

As manifestações clínicas encontradas com maior frequência neste estudo (fotosensibilidade, glomerulonefrite, artrite, leucopenia, rash malar e úlcera oral; TABELA 2) são concordantes com outras pesquisas, algumas com pacientes europeus, sendo que apenas a fotosensibilidade mostrou diferença marcante entre

as populações (BOOTSMA *et al.*, 1995; MANSON; RAHMAN, 2005). No nosso estudo, 72,1% dos pacientes apresentaram fotossensibilidade, enquanto na Europa a incidência é de aproximadamente 47%. É provável que isso decorra principalmente de fatores ambientais, considerando que pelo clima do Brasil o contato com raios UVA e UVB é bem mais frequente do que em inúmeras regiões europeias. Manifestações neuropsiquiátricas foram as menos frequentes nos pacientes avaliados, devido principalmente a dificuldade no diagnóstico. Segundo o *American College of Rheumatology* existem pelo menos 19 manifestações neuropsiquiátricas em pacientes com LES, destas, psicose e depressão são facilmente diagnosticadas, porém os outros diagnósticos dependem muitas vezes de biópsia cerebral, procedimento raramente indicado, por ser invasivo e arriscado para o paciente (MANSON; RAHMAN, 2005).

Ao analisar os dados referentes à frequência de autoanticorpos nos pacientes (GRÁFICO 4), observa-se que apenas o anticorpo anti-DNA (30,6%) diferencia-se dos padrões demonstrados na literatura (70-80%) (SIEGERT *et al.*, 1993; AMOURA *et al.*, 2000; BECKER-MEROK *et al.*, 2006; KOWAL *et al.*, 2006). A administração de altas doses de prednisona pode diminuir as taxas de anti-DNA e evitar que a doença torne-se ativa, reduzindo-se o risco de maiores danos à saúde do paciente (BOOTSMA *et al.*, 1995). Como as amostras foram coletadas de pacientes em tratamento, é possível que este seja o motivo da baixa porcentagem do anticorpo anti-DNA detectada no presente estudo. A positividade elevada do FAN já era esperada, pois aproximadamente 100% dos pacientes com LES apresentam FAN positivo, podendo negatizar ou não com o decorrer do tempo, mas isso não está relacionado ao tratamento ou atividade da doença. Os outros autoanticorpos analisados apresentam porcentagens próximas aos limites inferiores encontrados na literatura, o que também pode ser resultante do tratamento (MANSON; RAHMAN, 2005; SARMA; WARD, 2011).

4.2 DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF EM PACIENTES COM LES E CONTROLES

A determinação do BF através de eletroforese de alta voltagem foi realizada em amostras de soros de 191 pacientes com LES e 103 controles sadios. A distribuição das frequências fenotípicas de BF observadas nos pacientes e controles está demonstrada na TABELA 3 e GRÁFICO 5. A distribuição dos alelos e frequências gênicas de BF nos mesmos encontra-se na TABELA 4. Todos os dados foram analisados em relação ao grupo controle, bem como associados a aspectos clínicos, demográficos e presença de auto anticorpos nos pacientes. A distribuição das frequências e alelos de BF, satisfazem o equilíbrio de Hardy-Weinberg nos grupos investigados.

TABELA 3 - FREQUÊNCIA FENOTÍPICA DE BF EM PACIENTES COM LES E CONTROLES. COMPARAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO ENTRE OS GRUPOS

FENÓTIPOS DE	PACIENTES	CONTROLES	
BF	n (%)	n (%)	p
SF	47 (24,6)	32 (31,1)	ns
S	106 (55,5)	56 (54,4)	ns
F	17 (8,9)	5 (4,8)	ns
SS07	13 (6,8)	5 (4,8)	ns
SS05	1 (0,5)	0 (0)	ns
SF1	4 (2,1)	2 (1,9)	ns
FF1	2 (1)	1 (1)	ns
FS07	1 (0,5)	2 (1,9)	ns
TOTAL	191	103	

NOTA: n= número de indivíduos

ns= não significante a nível de 0,05. Teste exato de Fisher

TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS ALELOS E FREQUÊNCIAS ALÉLICAS DE BF EM PACIENTES COM LES E CONTROLES. COMPARAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DOS ALELOS ENTRE OS GRUPOS

ALELOS DE BF	PACIENTES		CONTROLES		p
	n	Freq. alélica	n	Freq. alélica	
S	171	0,725	95	0,733	ns
F	67	0,220	40	0,218	ns
F1	6	0,016	3	0,015	ns
S07	14	0,037	7	0,034	ns
S05	1	0,003	0	0	ns
TOTAL	Em 191	1	Em 103	1	
	pacientes		controles		

NOTAS: n= número de indivíduos em que o alelo está presente

Freq. Alélica= Frequência Alélica

ns= não significante a nível de 0,05. Teste exato de Fisher

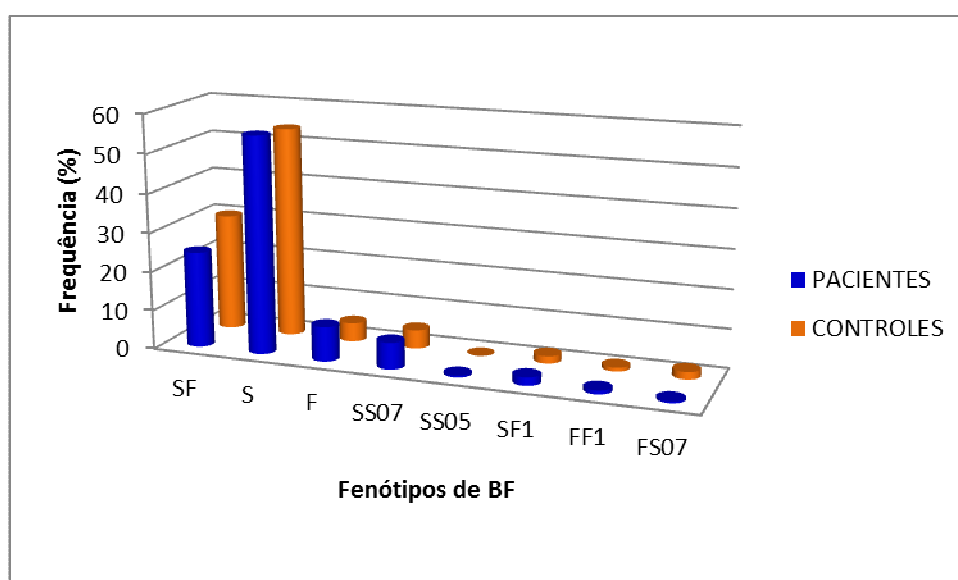


GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS DE BF EM PACIENTES COM LES E CONTROLES

NOTA: Pacientes x controles= ns para todos os fenótipo

4.3 DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF NOS GRUPOS EM ESTUDO EM RELAÇÃO AO GÊNERO

Dentre os 191 pacientes com LES avaliados para os fenótipos de BF, 177 eram do gênero feminino e 14 masculino, enquanto no grupo controle (N=103) 96 eram mulheres e 6 homens. A análise da distribuição dos fenótipos de BF entre os indivíduos do gênero masculino e feminino nas amostras dos pacientes e controles não demonstrou diferença significativa entre os grupos estudados (TABELA 5,

TABELA 6 e GRÁFICO 6). Também não foi observada diferença entre os mesmos na análise dos alelos de BF.

TABELA 5 - ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF, NOS PACIENTES E CONTROLES, EM RELAÇÃO AO GÊNERO DOS INDIVÍDUOS (F vs M)

FENÓTIPOS DE BF		PACIENTES (n=191)			CONTROLES (n=103)			
	F	x	M	p	F	x	M	p
SF	43		4	ns	31		1	ns
S	99		7	ns	51		5	ns
F	15		2	ns	5		0	ns
SS07	12		1	ns	5		0	ns
SS05	1		0	ns	0		0	ns
SF1	4		0	ns	2		0	ns
FF1	2		0	ns	1		0	ns
FS07	1		0	ns	1		1	ns
TOTAL	177		14		96		7	

ALELOS DE BF								
S	159		12	ns	89		6	ns
F	61		6	ns	38		2	ns
S07	13		1	ns	6		1	ns
S05	1		0	ns	0		0	ns
F1	6		0	ns	3		0	ns
TOTAL	Em 177		Em 14		Em 96		Em 7	
	F		M		F		M	

NOTAS: n= número de indivíduos

F=feminino; M= masculino

ns= não significativa a nível de 0,05. Teste exato de Fisher

TABELA 6 - ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS DE BF ENTRE PACIENTES E CONTROLES, EM RELAÇÃO AO GÊNERO DOS INDIVÍDUOS (F vs F; M vs M)

FENÓTIPOS BF	PACIENTES X CONTROLES				PACIENTES X CONTROLES			
	F _P	x	F _C	p	M _P	x	M _C	p
SF	43		31	ns	4		1	ns
S	99		51	ns	7		5	ns
F	15		5	ns	2		0	ns
SS07	12		5	ns	1		0	ns
SS05	1		0	ns	0		0	ns
SF1	4		2	ns	0		0	ns
FF1	2		1	ns	0		0	ns
FS07	1		1	ns	0		1	ns
TOTAL	177		96		14		7	
ALELOS BF								
S	159		89	ns	12		6	ns
F	61		38	ns	6		2	ns
S07	13		6	ns	1		1	ns
S05	1		0	ns	0		0	ns
F1	6		3	ns	0		0	ns
TOTAL	Em 177 F _P		Em 96 F _C		Em 14 M _P		Em 7 M _C	

NOTAS: F=sexo feminino; M=sexo masculino

P=pacientes; C=controles

ns= não significante a nível de 0,05. Teste exato de Fisher

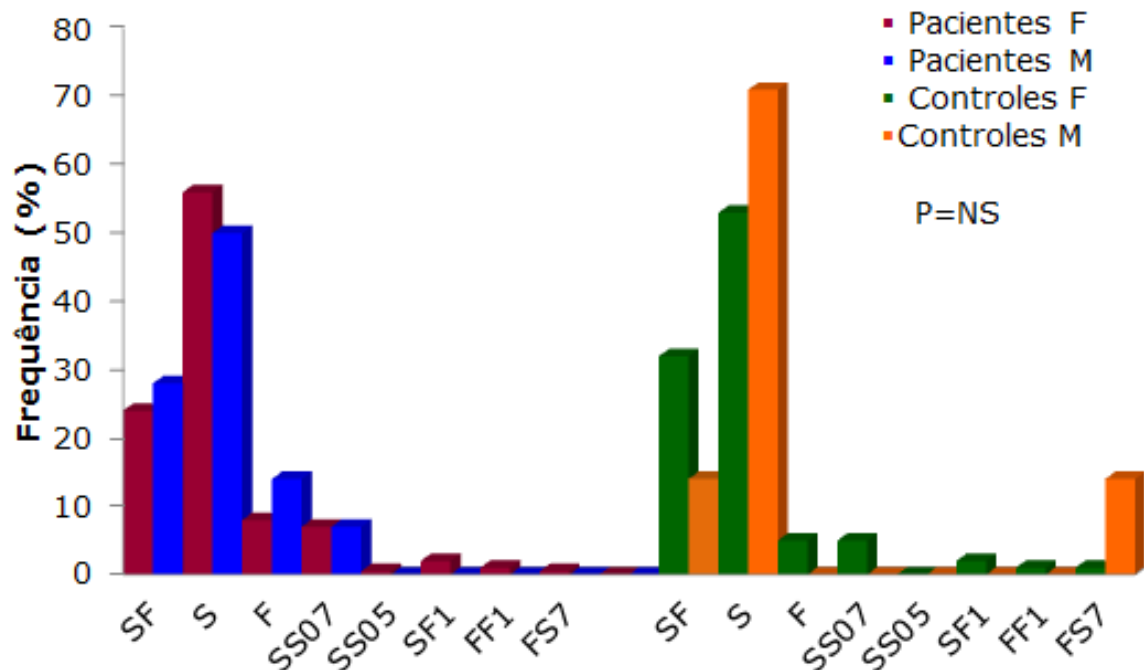


GRÁFICO 6 - DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DOS FENÓTIPOS DE BF NOS PACIENTES E CONTROLES, EM RELAÇÃO AO SEXO DOS INDIVÍDUOS

NOTA: Pacientes (F x M); Controles (F x M)= ns para todos fenótipos

Pacientes x controles (F x F; M x M)= ns para todos fenótipos.

F= feminino; M= masculino

ns= não significante a nível de 0,05. Teste exato de Fisher

O BF apresenta papel central na ativação da via alternativa. Por ser codificado por genes localizados na região de classe III do MHC, muito próximo à C2 e C4, e sendo herdados como uma só unidade, este tem sido alvo de vários estudos visando verificar a possibilidade de seus alelos conferirem susceptibilidade a diferentes doenças. A associação de deficiência de C4 e C2 tem sido frequente em LES. A presença do alelo nulo de C4A aumenta a chance de desenvolvimento de LES (RITTNER; BERTRAMS, 1981; HOWARD *et al.*, 1986; SCHNEIDER; RITTNER, 1988; HAHN *et al.*, 1990).

Mesmo com os avanços que possibilitam a pesquisa de alelos do complemento a nível molecular, estudos envolvendo polimorfismos de BF, são predominantemente realizados por alotipagem protéica. De acordo com PRODINGER *et al.* (1999) a fenotipagem tem a vantagem, dependendo do método aplicado, de que a presença e até mesmo a atividade funcional da proteína codificada pelo alelo pode ser confirmada. Já em estudos envolvendo genotipagem, não é possível identificar a atividade da proteína e nem a presença de alelos nulos. Neste estudo, em que a via alternativa e o BF têm papel fundamental na patogenia da doença e no processo de formação da lesão, a confirmação da expressão da proteína e a caracterização das diferentes variantes tornam-se fundamentais na análise de associação dessas com a susceptibilidade e a gravidade da doença.

A análise de associação entre as variantes de BF do SC nos pacientes com LES foi realizada no presente trabalho e comparada à de indivíduos sadios da população (TABELA 3 e TABELA 4; GRÁFICO 5), visando verificar se existe associação entre essas e o desenvolvimento da doença em nosso meio. Os resultados permitiram demonstrar que tanto a frequência dos fenótipos como alelos de BF dos pacientes não apresentaram diferença significativa ao serem comparados aos controles. A distribuição dos fenótipos foi muito semelhante entre os dois grupos, predominando o BF S em ambos (55,5% e 54,4%, respectivamente), seguido de BF SF (24,6% e 31,1%), BF F (8,9% e 4,8%) e BF S07 (6,8% e 4,8%). As variantes raras comportaram-se de forma semelhante. SILVA (1997), em um estudo com 95 pacientes com LES, da mesma área geográfica, obteve distribuição de fenótipos e alelos de BF um pouco diferentes dos encontrados no presente estudo, porém o predomínio dos fenótipos S e SF coincidiu nos dois grupos, com ausência de significância na comparação entre pacientes e controles. Resultados

semelhantes foram obtidos por KLEMP *et al.* (1988) com um grupo de 75 pacientes com LES.

Os dados obtidos na tipagem de BF nos 191 pacientes com LES e 103 indivíduos sadios da população do sul do Brasil permitem sugerir ausência de relação entre os alótipos de BF e o desenvolvimento da doença em nosso meio.

Estudos relacionados com outras doenças autoimunes sistêmicas, como a artrite reumatóide, revelaram que o fenótipo BF SS pode ser considerado um marcador de susceptibilidade à doença em pacientes positivos para o fator reumatóide e o BF SF como marcador de proteção (LANCHBURY *et al.*, 1987). MESSIAS *et al.* (1994) demonstraram também diminuição significativa do fenótipo BF SF em pacientes com classe funcional III e IV.

As frequências gênicas de BF encontradas no grupo controle deste estudo (TABELA 4) estão de acordo com aquelas observadas na literatura, em relação à população branca (ALPER *et al.*, 1972) e também são concordantes com achados de MESSIAS *et al.* (1994) em um estudo realizado com 225 indivíduos sadios do sul do Brasil. Destaca-se, no caso, apenas uma elevação na frequência gênica de BF*F1 nas amostras deste trabalho em relação a autora citada (0,016 vs 0,003), e essa diferença persiste quando comparado este estudo ao de UTIYAMA *et al.* (2005) (0,016 vs 0,026), também realizado com a população da região sul do Brasil. Essas diferenças possivelmente estão relacionadas a própria seleção dos controles. No caso de alelos raros, diferenças detectadas ao se comparar com outras populações brancas e sadias, podem ser inerentes às próprias diferenças populacionais e de áreas geográficas (STANEKOVA *et al.*, 1990).

Por sua vez, embora a proporção entre pacientes do sexo feminino e masculino tenha evidenciado predomínio marcante nas mulheres em estudo (12,8:1; GRÁFICO 1), a análise em relação à distribuição dos fenótipos e alelos de BF não caracterizou diferenças significativas ao comparar os pacientes entre si (feminino x masculino; TABELA 5) e com os controles (feminino x feminino; masculino x masculino; TABELA 6). SILVA *et al.* (1999), ao avaliar 95 pacientes com LES da mesma área geográfica, não faz referências em sua análise sobre qualquer associação entre BF e o sexo dos pacientes, o que não nos permite comparar os resultados

Estudos revelam que mulheres com LES apresentam maior prevalência de manifestações clínicas (reumáticas) e laboratoriais que os homens acometidos

(LOWENSTEIN; ROTHFIELD, 1977; VERA-RECABARREN *et al.*, 2010), observaram que homens com artrite reumatóide apresentavam significativo aumento do fenótipo BF S em relação às mulheres. UTIYAMA *et al.* (2005), em estudo com pacientes com doença celíaca e familiares, embora não tenham caracterizado diferenças entre os gêneros nos grupos estudados, detectaram aumento na frequência do fenótipo BF S nos familiares do sexo feminino em relação às pacientes, sugerindo um caráter protetor dessa variante no desenvolvimento da doença celíaca dentre as familiares de celíacos.

No presente estudo, os dados obtidos permitem sugerir ausência de relação entre as variantes de BF e o gênero nos pacientes com LES do sul do Brasil.

4.4 DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF NOS PACIENTES COM LES EM RELAÇÃO À IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA

Na presente análise foram associados os dados relativos à idade de início da doença com os fenótipos e alelos de BF em 189 pacientes.

A distribuição dos pacientes de acordo com a idade de início da doença pode ser observada na TABELA 7. A comparação entre os dois grupos, LES juvenil (idade de início da doença menor ou igual a 16 anos; N=19) e LES adulto (idade de início da doença depois dos 16 anos; N=170), não mostrou diferença significativa em relação aos fenótipos e alelos de BF (SKARE, 2007).

TABELA 7 - COMPARAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF EM RELAÇÃO A IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA

FENÓTIPOS BF	PACIENTES		
	≤ 16 ANOS (n=19)	>16 ANOS (n=170)	p
SF	5	42	ns
S	9	95	ns
F	2	15	ns
SS07	3	10	ns
SS05	0	1	ns
SF1	0	4	ns
FF1	0	2	ns
FS07	0	1	ns
ALELOS DE BF			
S	17	152	ns
F	7	60	ns
S07	3	11	ns
S05	0	1	ns
F1	0	6	ns
TOTAL	Em 19 pacientes	Em 170 pacientes	

NOTAS: n= número de indivíduos
ns= não significante à nível de 0,05. Teste exato de Fisher.

Considerando que entre 15 a 20% dos pacientes com LES desenvolvem a forma juvenil da doença (PONS-ESTEL *et al.*, 2010; ZHU *et al.*, 2013), e que os índices de envolvimento renal e neurológico são elevados nos mesmos (HABIBI *et al.*, 2011; RUGGIERO *et al.*, 2013), entende-se como de interesse a busca de marcadores que possam estar relacionados a essa forma da doença e sua evolução. Nesse contexto, embora a via alternativa do SC tenha sua participação bem caracterizada na fisiopatogenia do LES (SATO *et al.*, 2011; SEKINE A *et al.*, 2011; SEKINE B *et al.*, 2011) e o BF constitua a proteína principal de ativação dessa via, os resultados obtidos mostram que não foi possível estabelecer relação entre os fenótipos e alelos de BF com a idade de início da doença nos pacientes em estudo.

SILVA *et al.* (1999), não realizou tal abordagem nos 95 pacientes com LES avaliados, inviabilizando uma análise comparativa.

De acordo com EDELBAUER *et al.* (2011), a dificuldade na identificação de biomarcadores para diagnóstico e prognóstico no LES juvenil é grande, em especial em crianças, que ainda não têm o seu sistema imunológico completamente formado. A identificação de uma variante alotípica de BF que sugerisse susceptibilidade à doença poderia ser de real contribuição na detecção precoce do LES juvenil, porém os resultados do presente estudo não permitiram essa associação (TABELA 7). Corroborando, JESUS *et al.* (2011), em uma investigação com 72 pacientes brasileiros com LES juvenil, caracterizaram imunodeficiência primária em 22% (16/72) destes, sendo 3 com deficiência de C2, 3 de C4 e 2 de C1q, além das deficiências de anticorpos. Os autores sugerem que tais deficiências podem contribuir para o desenvolvimento do lúpus e que devem ser investigadas em situações de lúpus pediátrico grave.

4.5 DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF EM PACIENTES COM LES EM RELAÇÃO ÀS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Estudos que relacionam a via alternativa do SC com o LES e que avaliam a presença e/ou concentrações de componentes desta via, como o BF e fator H, em relação a aspectos clínicos e experimentais, têm sido encontrados com maior frequência na literatura nos últimos anos. A análise do polimorfismo genético de BF em populações diversas, assim como a associação deste com diferentes situações clínicas também tem sido alvo de estudos (QUADRO 3). Por sua vez, estudos atualizados e mais abrangentes, visando à associação dos alótipos de BF com características clínicas, sorológicas e co-morbidades no LES, são escassos na literatura (SILVA *et al.*, 1997).

Visando análises da distribuição de fenótipos e alelos de BF com dados clínicos dos pacientes, foram compiladas informações referentes às características clínicas dos mesmos, tais como: presença de artrite, manifestações cutâneas, serosite, glomerulonefrite, manifestações neurológicas e hematológicas (TABELA 2, GRÁFICO 4 e Apêndice 2).

Na TABELA 8 tem-se a distribuição dos pacientes em relação à presença de artrite, evidenciando-se que do total de 189 pacientes, 110 (58,2%) apresentam a manifestação. A distribuição dos fenótipos e alelos de BF entre pacientes com artrite e sem artrite não caracterizou diferença significativa entre os grupos.

TABELA 8 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ARTRITE NOS PACIENTES

FENÓTIPO BF	Pacientes com Artrite (n=110)	Pacientes sem Artrite (n=79)	p
SF	26	21	ns
S	61	43	ns
F	9	8	ns
SS07	8	5	ns
SS05	1	0	ns
SF1	2	2	ns
FF1	2	0	ns
FS07	1	0	ns
ALELOS DE BF			
S	98	71	ns
F	38	29	ns
S07	9	5	ns
S05	1	0	ns
F1	4	2	ns
TOTAL	Em 110 pacientes	Em 79 Pacientes	

NOTAS: n= número de indivíduos

ns= não significativo à nível de 0,05. Teste exato de Fisher.

Para a análise de manifestações cutâneas, agruparam-se quatro características clínicas: fotossensibilidade (137/190; 72,1%), *rash* malar (92/192; 47,9%), úlcera oral (86/191; 45,1%) e lesão discóide (26/191; 13,6%). Estas totalizaram 85,3% de manifestações cutâneas dentre os 191 pacientes tipados para o BF (163/191; 83,5%). Não houve diferença significativa na distribuição de fenótipos e alelos de BF quando comparados os pacientes lúpicos que apresentavam estas manifestações com aqueles que não apresentavam (TABELA 9).

TABELA 9 – DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF DE ACORDO COM A PRESENÇA DE MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS NOS PACIENTES

FENOTIPOS DE BF	Presença de Manifestações Cutâneas (n=163)	Ausência de Manifestações Cutâneas (n=28)	p
SF	40	7	ns
S	90	16	ns
F	15	2	ns
SS07	10	3	ns
SS05	1	0	ns
SF1	4	0	ns
FF1	2	0	ns
FS07	1	0	ns
ALELOS DE BF			
S	145	26	ns
F	58	9	ns
S07	11	3	ns
S05	1	0	ns
F1	6	0	ns
TOTAL	Em 163 pacientes	Em 28 Pacientes	

NOTAS: n= número de indivíduos

ns= não significante à nível de 0,05. Teste exato de Fisher

A serosite foi detectada em 36 dos 191 pacientes lúpicos tipados para o BF (36/191; 18,4%). Na comparação da distribuição dos fenótipos e alelos de BF de acordo com a presença de serosite, não houve diferença significativa quando comparados os pacientes lúpicos que apresentavam estas manifestações com aqueles que não apresentavam (TABELA 10).

TABELA 10 – DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF DE ACORDO COM A PRESENÇA DE SEROSITE NOS PACIENTES

FENÓTIPOS DE BF	Presença de Serosite (n=36)	Ausência de Serosite n=155)	p
SF	8	39	ns
S	20	86	ns
F	4	13	ns
SS07	3	10	ns
SS05	0	1	ns
SF1	1	3	ns
FF1	0	2	ns
FS07	0	1	ns
ALELOS DE BF			
S	32	139	ns
F	12	55	ns
S07	3	11	ns
S05	0	1	ns
F1	1	5	ns
TOTAL	Em 36 pacientes	Em 155 Pacientes	

NOTAS: n= número de indivíduos

ns= não significante à nível de 0,05. Teste exato de Fisher

Em relação aos pacientes com glomerulonefrite (82/194; 42,3%), a comparação com aqueles que não manifestavam essa característica clínica não evidenciou diferença significativa para fenótipos e alelos de BF (TABELA 11).

TABELA 11 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF DE ACORDO COM A PRESENÇA DE GLOMERULONEFRITE NOS PACIENTES

FENÓTIPO BF	Pacientes com Glomerulonefrite (n=80)	Pacientes sem Glomerulonefrite (n=110)	p
SF	15	32	ns
S	44	61	ns
F	9	8	ns
SS07	8	5	ns
SS05	1	0	ns
SF1	1	3	ns
FF1	1	1	ns
FS07	1	0	ns
ALELOS DE BF			
S	69	96	ns
F	26	41	ns
S07	9	5	ns
S05	1	0	ns
F1	2	4	ns
TOTAL	Em 80 pacientes	Em 110 pacientes	

NOTAS: n= número de indivíduos

ns= não significativo à nível de 0,05. Teste exato de Fisher.

Na TABELA 12 tem-se a comparação da distribuição de fenótipos e alelos de BF para pacientes com presença e ausência de manifestações neurológicas. Psicose (17/193; 8,8%) e convulsão (21/191; 11%) foram agrupadas e analisadas, totalizando 16,9% (32/189) de manifestações neurológicas dentre os pacientes tipados para o BF. Não ocorreu diferença significativa entre os grupos avaliados.

TABELA 12 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF DE ACORDO COM A PRESENÇA DE MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS NOS PACIENTES

FENÓTIPOS DE BF	Presença de manifestação neurológica (n=32)	Ausência de manifestação neurológica (n= 158)	p
SF	5	42	ns
S	21	84	ns
F	3	14	ns
SS07	1	12	ns
SS05	0	1	ns
SF1	1	3	ns
FF1	1	1	ns
FS07	0	1	ns
ALELOS DE BF			
S	28	142	ns
F	9	58	ns
S07	1	13	ns
S05	0	1	ns
F1	2	4	ns
TOTAL	Em 32 pacientes	Em 158 pacientes	

NOTAS: n= número de indivíduos

ns= não significante à nível de 0,05. Teste exato de Fisher.

Dados referentes à presença de leucopenia (54/193; 28%), trombocitopenia (43/191; 22,5%) e anemia hemolítica (21/191; 11%) foram agrupados como manifestações hematológicas (80/191; 41,9%) e analisados em relação à distribuição dos fenótipos e alelos de BF (TABELA 13). Não ocorreu diferença significativa entre os grupos avaliados.

TABELA 13 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF DE ACORDO COM A PRESENÇA DE MANIFESTAÇÕES HEMATOLÓGICAS NOS PACIENTES

FENÓTIPOS DE BF	Presença de Manifestações Hematológicas (n=80)	Ausência de Manifestações Hematológicas (n=111)	p
SF	21	26	ns
S	41	65	ns
F	7	10	ns
SS07	6	7	ns
SS05	0	1	ns
SF1	3	1	ns
FF1	1	1	ns
FS07	1	0	ns
ALELOS DE BF			
S	71	100	ns
F	30	37	ns
S07	7	7	ns
S05	0	1	ns
F1	4	2	ns
TOTAL	Em 80 pacientes	Em 111 pacientes	

NOTAS: n= número de indivíduos

ns= não significante à nível de 0,05. Teste exato de Fisher.

As manifestações articulares podem ser consideradas uma das manifestações clínicas mais frequentes nos pacientes com LES (GOLDMAN; AUSIELLO, 2008). Neste trabalho, 58,2% dos pacientes apresentam artrite, o que condiz com o estudo realizado no Brasil por SARDETO *et al.* (2012), no qual 54,4% dos pacientes apresentavam essa manifestação.

Estudos de associação do polimorfismo de BF com outras doenças têm caracterizado diferenças nas variantes indicativas de maior susceptibilidade ou resistência às doenças nas populações de diferentes origens étnicas e geográficas. O alelo BF*F1, por exemplo, tem sido associado a maior susceptibilidade ao desenvolvimento do diabetes mellitus insulino-dependente em pacientes africanos (ORREN; PRESCOTT, 1983), alemães (BERTRAMS *et al.*, 1981) e franceses (ALLANNIC *et al.*, 1985). Por outro lado, em pacientes diabéticos japoneses, foi observada uma significativa diminuição do alelo BF*F, além da caracterização de uma variante rara, BF FT, associada ao HLA-DR3 (TOKUNAGA *et al.*, 1993).

Em pacientes brasileiros com artrite reumatoide (AR), MESSIAS *et al.* (1994) detectaram diminuição significativa do fenótipo BF SF em pacientes com classe funcional III e IV (mais graves), enquanto LANCHBURY *et al.* (1987) observaram, em pacientes ingleses, além da diminuição do fenótipo BF SF, aumento significativo de BF SS em pacientes com AR positivos para o fator reumatóide, estabelecendo inclusive uma associação desse fenótipo com a susceptibilidade e/ou gravidade da doença.

Outros marcadores de doença têm apresentado dados interessantes em situações de superposição de LES com AR. LIDA *et al.* (1982), demonstraram que o número de moléculas CR1 (receptor de C3b e de C4b do SC) encontra-se significativamente diminuído em pacientes com LES e AR concomitantes. Recentemente, HAPPONEN *et al.* (2012), realizaram estudo com o marcador COMP-C3b (Cartilage oligomeric matrix protein – proteína de cartilagem oligomérica), que tem a propriedade de ativar o sistema complemento através da VA, e tem sido encontrado no soro de pacientes com AR. Os autores demonstraram que as concentrações do marcador COMP-C3b encontram-se significativamente elevadas em pacientes com LES que apresentam artrite em relação aqueles sem artrite.

No presente estudo, a comparação da distribuição dos fenótipos e alelos de BF entre os pacientes com e sem artrite não demonstrou diferença significativa entre os grupos (TABELA 8). Buscava-se, na análise, avaliar a ocorrência de algum alótipo de BF que permitisse agregar um marcador de susceptibilidade ou proteção a esta manifestação clínica tão frequente em pacientes com LES, considerando a participação marcante da VA no quadro inflamatório da doença. Corroborando, dentre os 194 pacientes em estudo foi possível investigar a presença do anticorpo anti-peptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP) em 109 destes, confirmando a positividade em 13,76% (15/109). O anticorpo anti-CCP apresenta alta especificidade para o diagnóstico de AR e constitui um marcador precoce da doença (GOELDNER *et al.*, 2011). Até o momento, já foi confirmado o diagnóstico de AR em 1 paciente, confirmando a presença de *rhus* no mesmo, isto é LES e AR simultâneos (SKARE *et al.*, 2013).

SILVA *et al.* (1999), também não encontrou associação dos fenótipos de BF com a presença de artrite nos pacientes com LES dessa mesma região geográfica.

A pele é um dos órgãos mais afetados no LES, sendo que aproximadamente 85% dos pacientes apresentam manifestações cutâneas e em alguns casos a pele pode ser o único órgão afetado, o que denomina a doença como Lúpus Cutâneo (UVA *et al.*, 2012). Neste estudo, a análise referente às manifestações cutâneas nos pacientes, envolve características relacionadas à fotossensibilidade, *rash* malar, úlcera oral e lesão discóide. São escassos os dados da literatura relacionando manifestações cutâneas ao fator B da VA.

As manifestações cutâneas compreendem 4 dos 11 critérios estabelecidos pela ACR (The American College of Rheumatology), o que demonstra sua importância na patogenia da doença. DAS *et al.* (2011), identificou presença de lesões cutâneas, principalmente alopecia, fotossensibilidade, úlcera oral, *rash* malar e lesão discóide, está diretamente associada a manifestação do LES. Estudo realizado na Suíça, com mulheres com LES, que apresentavam *rash* malar, fotossensibilidade, leucopenia e FAN positivo, constatando que estas pacientes apresentavam deficiência nos níveis de C2 do complemento e diminuição de alótipos BFS (BORRADORI *et al.*, 1991).

A análise da distribuição dos fenótipos e alelos de BF dos pacientes com e sem manifestações cutâneas do presente estudo não permitiu estabelecer uma relação significativa entre os grupos que caracterize algum dos alótipos de BF como um fator associado à ocorrência dessa manifestação ou à gravidade da mesma (TABELA 9). SILVA *et al.* (1999), também não encontrou associação similar em seu estudo.

O LES é considerado um modelo de doença autoimune sistêmica e apesar de ter a capacidade de afetar qualquer órgão, as serosas dos pulmões e do coração normalmente são atingidas no decorrer da doença (KAMEN; STRANGE, 2010). A pleurite é a manifestação pulmonar mais comum e segundo estudo realizado com 876 pacientes no Canadá, afeta cerca de um terço desta população, sendo responsável por altos índices de morbidade e mortalidade (MITTOO *et al.*, 2010). A pleurite está relacionada com a positividade de autoanticorpos anti-RNP e anti-Sm, longo tempo de duração da doença e com o desenvolvimento do LES durante a juventude (MITTOO *et al.*, 2010). De acordo com SOUZA NEVES *et al.* (2010) que analisa a “síndrome do pulmão encolhido”, todos os pacientes que evoluíram para esse quadro apresentavam pleurite e positividade para anticorpo anti-Ro/SSA, sugerindo que a síndrome é uma consequência da pleurite e que o anticorpo anti-

Ro/SSA é um marcador da doença. Já a manifestação cardíaca é considerada por alguns autores como sendo a segunda principal causa de morte nos pacientes lúpicos, perdendo apenas para a doença renal (PANCHAL *et al.*, 2006).

SILVA *et al.* (1999), em estudo com 95 pacientes lúpicos, mostrou diminuição significativa do fenótipo BFS ($p=0,02$) nos pacientes com serosite, quando comparados aos que nunca apresentaram a manifestação no curso da doença, sugerindo o mesmo como fator de proteção ao desenvolvimento de serosite em LES. A autora não analisa os dados em relação à presença dos anticorpos anti-Sm, RNP e Ro/SSA. No presente estudo, a análise de fenótipos e alelos de BF de pacientes com e sem serosite (N=191; TABELA 10), da mesma área geográfica, não reproduziu os dados de SILVA *et al.* (1999), caracterizando ausência de relação entre os alótipos de BF e serosite em LES. É possível que o número amostral e a grande miscigenação da população do sul do Brasil apresentem relação com a discordância de resultados. Como será caracterizada na sequência (TABELA 15 e TABELA 16), a análise dos dados também não mostrou associação de BF com os anticorpos anti-Ro/SSA, anti-Sm e anti-RNP.

O envolvimento renal no LES é frequente, pois 74% dos pacientes serão acometidos em algum momento na evolução da doença, principalmente aqueles que apresentam o LES juvenil, os quais, na maioria dos casos, desenvolvem a doença renal até os 5 anos posteriores ao diagnóstico. A classificação da gravidade da doença varia da classe I, que descreve o depósito mesangial de imunocomplexos até a classe VI, na qual mais de 50% do rim já está acometido com lesões escleróticas avançadas (GOLDMAN; AUSIELLO, 2008). O anticorpo anti-DNA, serve como biomarcador, considerando-se que o quadro de glomerulonefrite inicia-se quando o anticorpo IgG anti-DNA é substituído pelo IgM anti-DNA (SKARE, 2007). Neste estudo foi considerado como glomerulonefrite o paciente que apresentasse confirmação de qualquer classe por biópsia (42,3%) (TABELA 11).

Pesquisas mostram que 92% dos casos de deficiência genética de C1q resultam no desenvolvimento de doenças reumáticas (GHEBREHIWET *et al.*, 2004). No LES a presença do anticorpo anti-C1q não está relacionada apenas ao envolvimento renal, mas também ao desenvolvimento de lesões proliferativas na nefrite lúpica. Portanto, este pode ser considerado importante marcador sorológico, que indica possível envolvimento renal na doença e monitora a atividade no caso da nefrite lúpica (GHEBREHIWET; PEERSCHKE, 2004).

Grande parte dos estudos recentes envolvendo glomerulonefrite e SC no LES refere-se à via alternativa, porém raros associam com os alótipos de BF, sendo em sua maioria relacionados à concentração de proteínas. ELLIOTT *et al.* (2004) analisaram a concentração do Fator D, proteína importante para ativação da VA. Neste estudo experimental, animais que tinham redução de Fator D apresentaram deposição de imunocomplexos nos rins, proteinúria e níveis de anticorpos semelhantes aos do grupo controle, porém a deposição glomerular de C3, dosagem de creatinina no soro e doença renal estavam significativamente reduzidas nos grupos que tiveram supressão de Fator D. A redução na concentração do Fator D diminuiu a ativação da VA e apesar de não evitar a glomerulonefrite, a doença não se apresentava de forma tão grave. Pesquisa semelhante foi realizada por WATANABE *et al.* (2006), na qual os experimentos demonstraram que a diminuição na concentração de Fator B, inibia a manifestação da glomerulonefrite. Estudos de BAO *et al.* (2011), mostraram que a supressão do Fator H, considerado fator de proteção importante na nefrite lúpica, acelera o desenvolvimento da doença.

Considerando a grande influência da VA no processo inflamatório e baseando em estudos que demonstraram a importância do Fator B (BAO *et al.*, 2011; SEKINE A *et al.*, 2011; SATO, et al., 2011), pesquisaram se havia alguma variante alotípica de BF que atuaria como possível marcador relacionado à proteção ou susceptibilidade a glomerulonefrite em pacientes com LES. Os resultados obtidos mostraram não haver relação entre fenótipos e alelos de BF ao comparar pacientes com e sem glomerulonefrite (TABELA 11). Destaca-se nos resultados encontrados a maior frequência do fenótipo BFSS07 e do alelo BF*S07 nos pacientes com glomerulonefrite (8/80; 10% e 9/80; 11,25%, respectivamente) em relação aqueles sem glomerulonefrite (5/110; 4,54% e 5/110; 4,54% respectivamente), porém sem alcançar significância estatística ($p=0,157$ e $p=0,102$, respectivamente) que possibilitasse sugerir a presença dos mesmos como fator de susceptibilidade à glomerulonefrite em LES. É possível que um número maior de amostras permita definir a existência ou não dessa relação.

SILVA *et al.* (1999) não detectou associação dos alótipos de BF com glomerulonefrite em LES.

As manifestações neurológicas no LES são bastante comuns, porém nem sempre corretamente diagnosticadas, sendo que a maioria dos distúrbios cognitivos e alterações de humor muitas vezes passam despercebidas por serem atribuídos ao

estresse causado pela doença (SKARE, 2007). Neste estudo avaliou-se presença de psicose e convulsões nos pacientes, duas manifestações incluídas pelo ACR como critério diagnóstico da doença (TABELA 12).

Estudo realizado por ALEXANDER *et al.* (2007), em modelo experimental de lúpus, mostrou que, com a redução na concentração de BF, ocorreu diminuição no depósito de imunocomplexos (IgG e C3) no cérebro de animais quando comparado aos controles, indicando que a inibição da VA pode ser considerada neuroprotetora. SILVA *et al.* (1999) obtiveram redução na frequência do fenótipo BFS em pacientes lúpicos que apresentaram comprometimento do sistema nervoso, porém essa redução não alcançou significância estatística que permitisse conferir caráter de proteção ao fenótipo BFS.

De acordo com ALEXANDER *et al.* (2007), a VA pode ser o mecanismo chave através do qual a ativação do SC ocorre no cérebro e consequentemente pode servir como alvo terapêutico no caso da cerebrite lúpica. Assim como na grande maioria das outras manifestações clínicas, os estudos referentes ao BF relacionam-se predominantemente à concentração da proteína (ALEXANDER *et al.*, 2007). Neste estudo foi avaliada a distribuição de fenótipos e alelos de BF em pacientes com e sem manifestações neurológicas, porém não foram alcançados resultados significativos que possibilitassem uma associação (TABELA 12).

Alterações hematológicas são muito comuns no LES. Alguns estudos (BEYAN *et al.*, 2007; GOKCE *et al.*, 2012) caracterizaram 28,0% dos pacientes com anemia hemolítica, 35,1% com leucopenia e 37,8% com trombocitopenia. Quando comparado aos pacientes deste estudo, as porcentagens obtidas foram menores, sendo 11,0%, 28,0% e 22,5% respectivamente.

A anemia hemolítica é considerada um dos critérios diagnóstico da doença e na maioria dos casos gera positividade no teste de Coombs, pelo fato de a maioria dos pacientes apresentarem anticorpos IgG recobrando as hemácias (SKARE, 2007). A leucopenia está fortemente relacionada ao desenvolvimento de manifestação cutânea (GOKCE *et al.*, 2012). A trombocitopenia está muitas vezes relacionada à existência de anticorpos antifosfolípidos. A presença de trombocitopenia grave é considerada de mau prognóstico na doença, pois está associada a presença de nefrite lúpica e manifestações cardiovasculares (CLARK *et al.*, 1978) podendo ser considerada um marcador de atividade da doença e relacionado a alto risco de mortalidade (SCOFIELD *et al.*, 2003).

Alterações hematológicas são indicativas de atividade da doença e devem ser cuidadosamente avaliadas e tratadas para evitar a morbidade e mortalidade dos pacientes (CLARK *et al.*, 1978). Estudos que relacionam os achados hematológicos com as variantes alotípicas ou concentrações do Fator B da via alternativa não foram encontrados na literatura, restringindo uma análise comparativa. A pesquisa realizada neste trabalho em relação à distribuição dos fenótipos e alelos de BF com manifestações hematológicas em LES não apresentaram resultados estatisticamente significantes (TABELA 13).

4.6 DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF EM PACIENTES COM LES EM RELAÇÃO ÀS CARACTERÍSTICAS SOROLÓGICAS

Os dados sorológicos dos pacientes foram coletados através do prontuário e podem ser observados detalhadamente na TABELA 2, GRÁFICO 4 e Apêndices 2 e 3.

Dentre os pacientes com LES 99,5% (193/194) foram positivos para o FAN, inviabilizando uma análise de associação comparando a presença e ausência de FAN em relação aos fenótipos de BF.

A distribuição dos fenótipos e alelos de BF nos pacientes anti-DNA positivos (59/190; 31,05%) foi similar à observada nos pacientes anti-DNA negativos, não evidenciando diferença significativa entre os grupos (TABELA 14). De forma similar, os pacientes apresentando os anticorpos anti-Ro (67/192; 35%) e anti-La (38/191; 20%) positivos não diferiram significativamente em relação ao grupo anti-Ro e anti-La negativo. Os 2 últimos anticorpos foram avaliados conjuntamente, totalizando 35,3% (66/187) de positividade (TABELA 15).

TABELA 14 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ANTICORPO ANTI-DNA

FENÓTIPOS DE BF	Anti-DNA positivo (n=59)	Anti-DNA negativo (n=131)	p
SF	10	37	ns
S	35	70	ns
F	7	10	ns
SS07	5	8	ns
SS05	0	1	ns
SF1	2	2	ns
FF1	0	2	ns
FS07	0	1	ns
ALELOS DE BF			
S	52	118	ns
F	17	50	ns
S07	5	9	ns
S05	0	1	ns
F1	2	4	ns
TOTAL	Em 59 pacientes	Em 131 pacientes	

NOTAS: n= número de indivíduos

ns= não significativo à nível de 0,05. Teste exato de Fisher.

TABELA 15 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ANTICORPOS ANTI-Ro E/OU ANTI-La

FENÓTIPOS DE BF	Anti-Ro e/ou Anti-La Positivos (n=66)	Anti-Ro e Anti-La Negativos (n=121)	p
SF	14	33	ns
S	41	61	ns
F	6	11	ns
SS07	2	11	ns
SS05	0	1	ns
SF1	1	3	ns
FF1	2	0	ns
FS07	0	1	ns
ALELOS DE BF			
S	58	109	ns
F	22	45	ns
S07	2	12	ns
S05	0	1	ns
F1	3	3	ns
TOTAL	Em 66 pacientes	Em 121 pacientes	

NOTAS: n= número de indivíduos

ns= não significativa à nível de 0,05. Teste exato de Fisher.

A comparação entre pacientes anti-Sm (44/189; 23,3%) e/ou anti-RNP (50/182; 27,5%) positivos com os negativos para ambos anticorpos, tanto em relação aos fenótipos como aos alelos de BF, caracterizou resultados que não atingiram significância estatística. Esses anticorpos foram avaliados agrupados, totalizando 32,3% (61/189) de positividade (TABELA 16).

TABELA 16 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ANTI-Sm E/OU ANTI-RNP

FENÓTIPOS DE BF	Anti-Sm e/ou Anti-RNP Positivos (n=61)	Anti-Sm e Anti-RNP Negativos (n=128)	p
SF	15	32	ns
S	34	71	ns
F	5	12	ns
SS07	5	7	ns
SS05	0	1	ns
SF1	0	4	ns
FF1	2	0	ns
FS07	0	1	ns
ALELOS DE BF			
S	54	115	ns
F	22	45	ns
S07	5	8	ns
S05	0	1	ns
F1	2	4	ns
TOTAL	Em 61	Em 128	
	pacientes	pacientes	

NOTAS: n= número de indivíduos

ns= não significativa à nível de 0,05. Teste exato de Fisher.

Na TABELA 17 tem-se a distribuição dos fenótipos e alelos de BF nos pacientes que apresentaram resultados positivos para os anticorpos anticardiolipina IgG (27/191; 14,2%), anticardiolipina IgM (25/193; 13%) e/ou anticoagulante lúpico (22/180; 12,2%) e aqueles que foram negativos para os mesmos. Os 3 anticorpos foram avaliados conjuntamente, totalizando 32,3% (46/189) de positividade. Diminuição significativa na frequência do alelo BF*F nos pacientes com presença dos anticorpos foi observada em relação à ausência dos mesmos (10/46; 21,7% x 57/143; 39,9%; $p=0,033$; $OR=0,419$; $IC=0,193-0,911$).

TABELA 17 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF DE ACORDO COM A PRESENÇA DE ANTICARDIOLIPINA IgG, IgM E/OU ANTI COAGULANTE LÚPICO

FENÓTIPOS DE BF	aCI-IgG, aCI-IgM e/ou LAC Positivos (n=46)	aCI-IgG, aCI-IgM e LAC Negativos (n=143)	p
SF	7	40	ns
S	29	76	ns
F	3	14	ns
SS07	5	7	ns
SS05	0	1	ns
SF1	2	2	ns
FF1	0	2	ns
FS07	0	1	ns
ALELOS DE BF			
S	43	126	ns
F	10	57	0,033¹
S07	5	8	ns
S05	0	1	ns
F1	2	4	ns
TOTAL	Em 46	Em 143	
	pacientes	pacientes	

NOTAS: p¹ = alelo BF*F= pacientes com anticorpos x pacientes sem anticorpos: p= 0,033 (OD=0,419; IC=0,193-0,911)

ns= não significativa à nível de 0,05. Teste exato de Fisher.

N= número de indivíduos

aCI-IgG: anticardiolipina IgG; aCI-IgM: anticardiolipina IgM; LAC: anticoagulante lúpico

A análise da distribuição dos alótipos de BF em relação aos autoanticorpos encontrados no LES, com resultado significativo, poderia auxiliar na identificação de marcadores relacionados à susceptibilidade ou proteção ao aparecimento dos mesmos nos pacientes e consequentemente, com reflexo nas manifestações clínicas.

Anticorpos contra ds-DNA são praticamente exclusivos de pacientes com LES, o que não acontece com os ss-DNA, encontrados em uma grande variedade de doenças reumáticas. O anti ds-DNA induz a produção de IL-1 β a partir de monócitos, o que leva ao aumento de células Th17, responsáveis pelo desencadeamento e perpetuação de processos inflamatórios crônicos (SHIN, 2013). Baseado nisso, o anti ds-DNA é associado a manifestação graves do LES, especialmente a glomerulonefrite, podendo por isso ser considerado um biomarcador de atividade da doença (SHIN et al., 2013; HANAOKA et al, 2012).

Giles et al. (2013), considera que a diminuição dos níveis dos componentes do complemento durante a atividade do LES seja um efeito secundário ao aumento na concentração de anti ds-DNA, responsável pelo aumento na quantidade de complexos imunes, o que resultará em danos teciduais.

Outros autoanticorpos encontrados no LES são: anti-RNP, anti-Sm, anti-Ro e anti-La. Salvo o anticorpo anti-Sm, que é altamente específico para a doença, os outros não são exclusivos do LES. O anticorpo anti-Ro é encontrado em muitas doenças sistêmicas autoimunes, inclusive a Síndrome de Sjögren, e apesar de sua relação com manifestações cutâneas, ainda hoje não sabe-se muito sobre seu efeito patológico (YOSHIMI et al., 2012). O anticorpo anti-RNP está associado a síndromes de doenças reumáticas, como por exemplo o fenômeno de Raynaud e a doença renal (SKARE et al., 2007). Estudo recente realizado por Hu et al. (2012) associou a presença de linfopenia, anticorpo anti-Ro, anticorpo anti-La e envolvimento renal como sendo fator de risco para o desenvolvimento de Herpes Zoster nos pacientes lúpicos.

A análise da distribuição de fenótipos e alelos de BF em relação a presença de anticorpos anti-DNA, anti-Ro, anti-La, anti-Sm e anti-RNP nos pacientes lúpicos não caracterizou diferença estatisticamente significativa ao comparar com os pacientes que não apresentavam positividade para esses anticorpos (Tabelas 14-16). Tais dados permitem sugerir ausência de relação entre os alótipos de BF e a presença dos anticorpos citados nos pacientes com LES em estudo.

Por sua vez, a análise da tabela 17, referente aos anticorpos antifosfolípides, mostrou diminuição significativa no alelo BF*F ($p=0,033$; $OR=0,4191$; $IC=0,1928-0,9112$) dentre os pacientes positivos para anticardiolipina IgG e/ou IgA, e/ou anticoagulante lúpico, quando comparado aos pacientes negativos para estes anticorpos (10/46; 21,7%; x 57/143; 39,8%, respectivamente; $p=0,033$). Este resultado sugere que o alelo BF*F apresenta caráter protetor para a presença de anticorpos antifosfolípides no LES.

Em muitos pacientes com LES, os anticorpos antifosfolípides apresentam-se associados à síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF), que se caracteriza principalmente por manifestações clínicas como trombose arterial/venosa, abortos de repetição, trombocitopenia, anemia hemolítica autoimune, alterações cardíacas, neurológicas e cutâneas, que pioram o prognóstico do paciente, aumentando o risco de morbidade e mortalidade do mesmo (LOUZADA et al., 1998).

Segundo Ibrahim et al. (2012), aproximadamente 42% dos pacientes com positividade para anticorpo anticardiolipina IgG e/ou IgA e 40% com anticoagulante lúpico já tiveram histórico de trombose ou algum evento trombolítico no percurso da doença, comparado com pacientes que não apresentam positividade para estes anticorpos, dos quais apenas 10-18% apresentaram evento trombolítico.

A ativação do sistema complemento tem importante papel na patogênese de abortos recorrentes e trombozes causadas pela SAF e várias pesquisas respaldam essa teoria (LIM et al., 2011). Em estudo realizado por Carrera et al. (2012), através de experimentos em animais deficientes em C6, percebeu-se que este componente está relacionado aos efeitos trombogênicos e que a inibição do SC poderia amenizar as manifestações relacionadas a SAF. Girardi et al. (2003) considera C5 o principal mediador na SAF, pois quando os animais são tratados com peptídeos bloqueadores do receptor de C5 os casos de aborto são evitados. Neste mesmo estudo observou-se que deficiência de C4 tem efeito protetor contra o aborto, sugerindo grande participação da via clássica. Administração de inibidor de C3 converte-se também evita o aborto nos pacientes com SAF devido inibição do SC (SAMERKOS et al., 2012).

Estudo realizado por Carbone et al. (1999) concluiu que mulheres com SAF e que tinham abortos de repetição, apresentavam alta positividade para FAN, altos níveis de complexos imunes circulantes, baixos níveis de C3 e C4. Embora o estudo não tenha sido em mulheres com LES, o mesmo demonstra o quanto a associação entre SAF e as alterações imunológicas frequentes no LES podem comprometer o paciente. Pesquisa realizada por Alijotas et al. (2010) refere-se a complexos presentes em células trofoblásticas que ativam o SC, tanto pela VA quanto pela clássica. Como consequência dessa ativação, proteínas geradas por essas vias podem lesar a célula trofoblástica, causando recrutamento e ativação de monócitos e neutrófilos, podendo resultar em aborto devido ao processo inflamatório. Thurman et al. (2005), confirmam a influência da VA na SAF através de experimento realizado em animais com presença de anticorpos antifosfolípidos, que foram tratados com anticorpos direcionados a inibição do Fator B. Observou-se nesse estudo significativa proteção contra a indução da VA através do anticorpo antifosfolípide, o que resultou na diminuição de abortos pelos animais. Girardi et al. (2003), também observou que animais deficientes em Fator B não desenvolviam

casos de aborto, concluindo que a VA é responsável pela amplificação da ativação do SC.

Neste contexto, com o entendimento atual que se tem em relação à participação da VA na SAF, torna-se interessante a diminuição da frequência do alelo BF*F dentre os pacientes com anticorpos antifosfolípides no presente estudo e o possível caráter protetor que o mesmo possa representar para a presença desses anticorpos no LES, e consequentemente nas manifestações clínicas decorrentes da SAF. Somente uma reavaliação criteriosa de todos os pacientes com anticorpos antifosfolípides, analisando os que têm o referido alelo em relação aqueles com outros alelos, permitirá fazer uma associação clínico laboratorial dos dados, e compreender efetivamente a relevância dos achados. Cabe salientar ainda que, embora sem alcançar significância estatística, ocorreu diminuição dos fenótipos BF SF (15,2%) e BF F (6,52%) nos pacientes com os anticorpos antifosfolípides em relação àqueles que não apresentam tais anticorpos (27,97% x 9,79%, respectivamente).

4.7 POSITIVIDADE DE AUTO-ANTICORPOS RELACIONADOS ÀS COMORBIDADES NOS PACIENTES COM LES

A positividade total de autoanticorpos nos pacientes com LES foi de 14.4% (28/194) (Apêndice 1). Dentre estes, vinte sete eram mulheres (27/28; 96.4%, mediana 40 anos) e apenas um era homem (1/28; 3.6%, 58 anos). No grupo controle a positividade total foi de 0,97% (1/103), diferindo significativamente dos pacientes ($p < 0,001$; GRÁFICO 7).

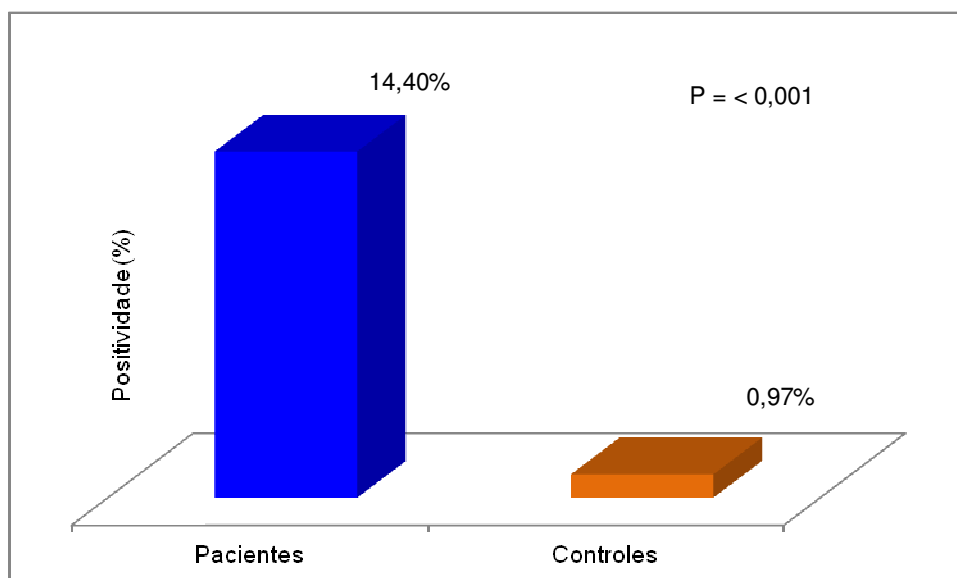


GRÁFICO 7 - POSITIVIDADE TOTAL DOS AUTOANTICORPOS NOS PACIENTES COM LES E CONTROLES.

NOTA: Pacientes x controles: $p < 0,001$
 Teste exato de Fisher

O anticorpo anti CGP esteve presente em 3.6% dos pacientes (7/194; título 1:80 a 1:320), o AMA em 1.5% (3/194; título 1:40 a 1:80), AML em 4.1% (8/194; título 1:40 a 1:160) e EmA-IgA em 5.7% (11/194; título 1:2,5 a 1:10), conforme caracteriza o GRÁFICO 8. Nenhum paciente apresentou positividade para LKM (0%; 0/194). Dentre os pacientes positivos para o EmA-IgA 45,4% (5/11) apresentaram o anti-tTG-IgA simultâneo ao serem quantificados por ELISA (22 a 44 unidades/ μL). O único paciente do sexo masculino mostrou-se positivo concomitantemente para o AML (título 1:40) e EmA-IgA (título 1:2,5).

No grupo controle, o AML foi encontrado em 0.97% dos indivíduos (1/103, gênero feminino, 71 anos) com título 1:40. Nenhum dos controles apresentaram positividade para EmA-IgA, anti-tTG, anti CGP, AMA ou LKM (0%; 0/103). A comparação da frequência dos anticorpos entre pacientes e controles mostrou aumento significativo do EmA-IgA nos pacientes com LES ($p=0,009$; GRÁFICO 8).

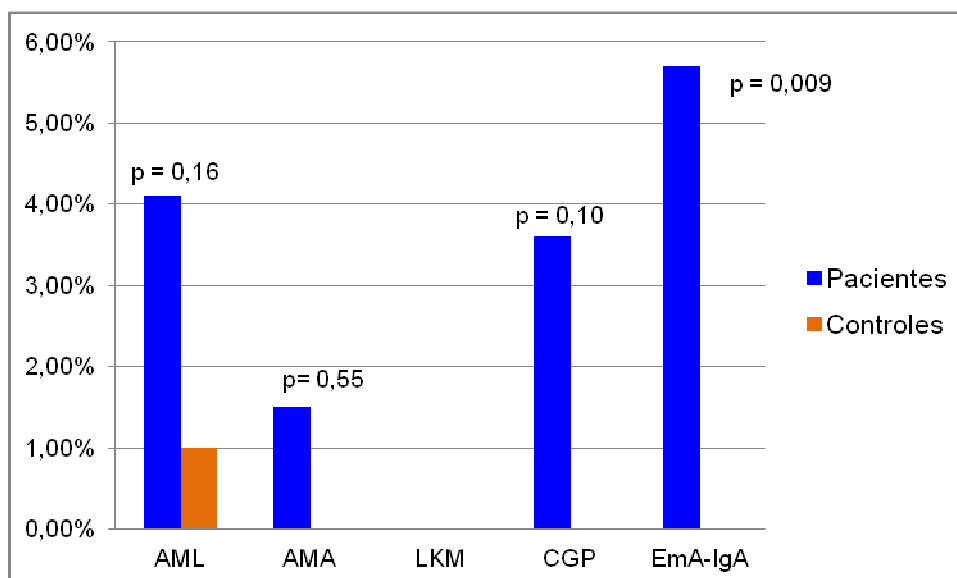


GRÁFICO 8 - POSITIVIDADE DOS AUTOANTICORPOS NOS PACIENTES COM LES.

NOTA: ¹ EmA-IgA pacientes x EmA-IgA controles: p=0,009

Teste exato de Fisher

Em relação à idade de início da doença, dentre os pacientes diagnosticados com LES juvenil (N=19), 10,5% (2/19) foram positivos para pelo menos um dos autoanticorpos avaliados. Já nos pacientes com LES adulto (N=173), a positividade foi de 15,0% (26/173), não se detectando diferença significativa na análise entre os dois grupos (Figura 19-A).

O Figura 19-B representa a análise da distribuição da frequência dos autoanticorpos em relação à positividade nas faixas etárias de 16-30 anos (3,57%; 2/56), de 31-60 anos (17,91%; 24/134) e acima de 60 anos (50%; 2/4). Houve significância estatística quando comparados os grupos 16-30 anos x 31-60 anos (p= 0,009) e os grupos 16-30 anos x >60 anos (p=0,019).

A análise dos autoanticorpos relacionada ao tempo de duração da doença (Figura 19-C) não apresentou diferença significativa quando se comparou pacientes com tempo de duração de doença entre 0-2 anos (10,5%; 2/19), 2-10 anos (14,1%; 15/106) e acima de 10 anos (16,4%, 11/67).

O pequeno número de indivíduos positivos no grupo controle (N=1) não permitiu análise similar entre os mesmos.

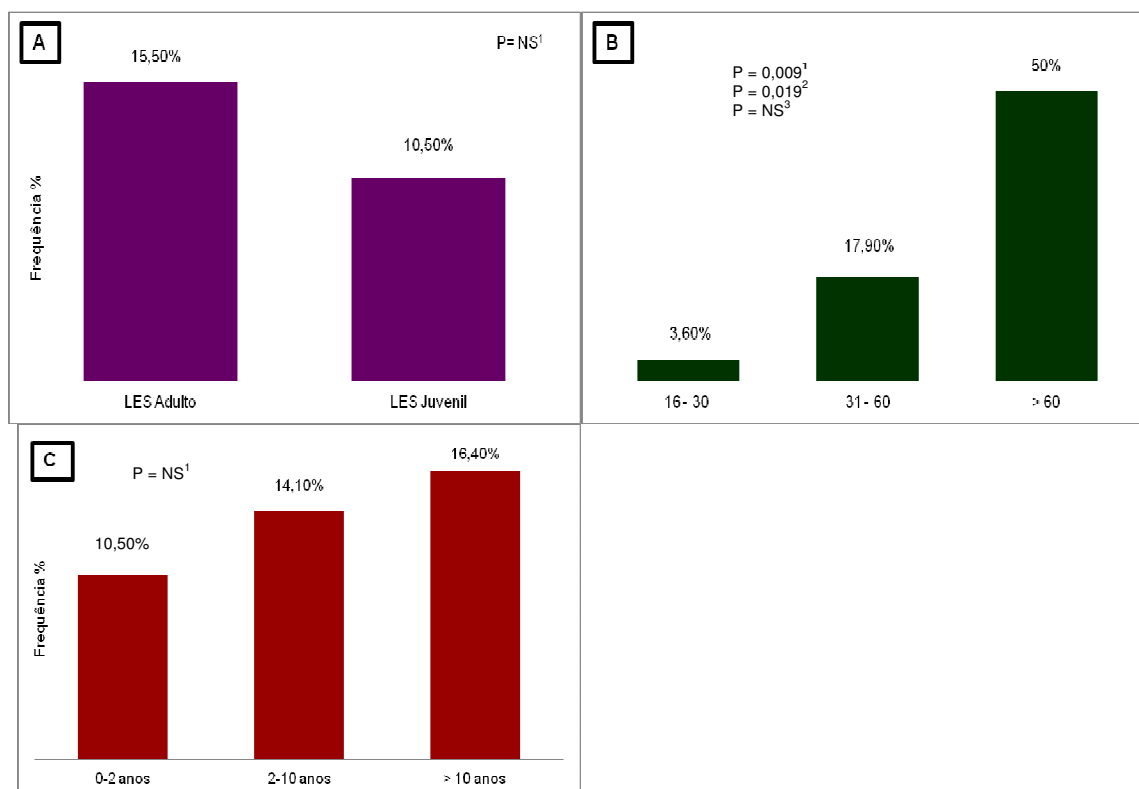


FIGURA 19 - POSITIVIDADE DE AUTOANTICORPOS DE ACORDO COM A IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA (A), FAIXA ETÁRIA (B) E DURAÇÃO DA DOENÇA (C)

NOTAS: A: ¹ LES juvenil x LES adulto: p=NS B: ¹ 16-30 anos x 31-60 anos, p=0,009; ² 16-30 anos x >60 anos, p= 0,019; ³ 31- 60 anos x >60 anos, p=NS. C: ¹ 0-2 anos x 2-10 anos, p= NS; 2-10 anos x >10 anos, p = NS; 0-2 anos x > 10 anos, p= NS. Teste exato de Fisher

4.8 DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF EM PACIENTES COM LES EM RELAÇÃO À ANÁLISE DE AUTOANTICORPOS

A distribuição dos fenótipos e alelos de BF nos pacientes, em relação a presença de autoanticorpos (TABELA 18) não mostrou diferença significativa entre os grupos. Da mesma forma, a comparação entre o grupo de pacientes com EmA-IgA positivo e o grupo de pacientes com outros anticorpos positivos não apresentou resultados estatisticamente significantes (TABELA 19).

TABELA 18 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF NOS PACIENTES EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE AUTO-ANTICORPOS

FENÓTIPOS BF	Pacientes com auto- anticorpos (n=26)	Pacientes sem auto- anticorpos (n=165)	p
SF	6	41	ns
S	15	91	ns
F	2	15	ns
SS07	1	12	ns
SS05	0	1	ns
SF1	2	2	0,090
FF1	0	2	ns
FS07	0	1	ns
ALELOS BF			
S	24	147	ns
F	8	59	ns
S07	1	13	ns
S05	0	1	ns
F1	2	4	ns
TOTAL	Em 26 pacientes	Em 165 pacientes	

NOTAS: n= número de indivíduos

ns= não significativa à nível de 0,05. Teste exato de Fisher

TABELA 19 - DISTRIBUIÇÃO DOS FENÓTIPOS E ALELOS DE BF ENTRE PACIENTES EMA-IgA POSITIVOS E EMA-IgA NEGATIVOS

FENÓTIPOS DE BF	PACIENTES COM EmA-IgA POSITIVO (n=11)	PACIENTES COM OUTROS ANTICORPOS POSITIVOS (n= 15)	p
SF	4	2	ns
S	6	9	ns
F	0	2	ns
SS07	1	0	ns
SS05	0	0	ns
SF1	0	2	ns
FF1	0	0	ns
FS07	0	0	ns
ALELOS DE BF			
S	11	13	ns
F	4	4	ns
S07	1	0	ns
S05	0	0	ns
F1	0	2	ns
TOTAL	Em 11 pacientes	Em 15 pacientes	

NOTAS: n= número de indivíduos

ns= não significativa à nível de 0,05. Teste exato de Fisher

4.9 ASSOCIAÇÃO CLÍNICO LABORATORIAL DOS AUTOANTICORPOS EM PACIENTES COM LES

Os dados clínicos mais relevantes dos 194 pacientes com LES em estudo foram compilados, conforme caracterizam a TABELA 2 e GRÁFICO 4.

O estudo dos pacientes com LES de acordo com a presença ou não do EmA-IgA caracterizou os dados da TABELA 20, destacando-se aumento significativo de lesão discóide nos pacientes EmA-IgA positivos (36,36%; 4/11) em relação aos negativos (12,22%; 22/180; $p=0,0460$; $OR=4,104$; $IC=1,11-15,17$). Aumento de leucopenia (54.54%), com tendência à significância ($p=0.07$), foi também observada nos pacientes EmA-IgA positivos.

Todos os pacientes que apresentaram Ema-IgA positivo (11/194) foram submetidos à endoscopia gastrointestinal com biópsia. Embora nenhum paciente tenha apresentado um diagnóstico conclusivo de doença celíaca intestinal, um paciente tinha dermatite herpetiforme (EmA-IgA 1:5), a “doença celíaca da pele”. Os pacientes que apresentaram positividade para auto-anticorpos do fígado (11/194) realizaram exames laboratoriais relativos a função hepática e ultrassonografia. Todos tiveram resultados dentro da normalidade, exceto um paciente com discreta alteração das transaminases, porém com ultrassonografia normal. Até o momento nenhum dos pacientes apresentou DAI do fígado. Os pacientes que apresentaram anti-CGP positivo (7/194) foram submetidos à endoscopia gástrica. Apenas um desses, com gastrite atrófica e baixos níveis de vitamina B12, teve confirmado o diagnóstico de anemia perniciosa. Os outros 5 pacientes apresentaram gastrite enantematosa e um deles não teve alteração na endoscopia.

TABELA 20 - PERFIL CLÍNICO E SOROLÓGICO EM PACIENTES COM LES DE ACORDO COM PRESENÇA DE EmA-IgA

Variável	EMA positivos n=11 (%)	EMA negativos n=183 (%)	p
Gênero- fem: masc.	10:1	170:13	ns
Idade em anos	19 a 62 anos Mediana de 40; IIQ 33 a 58 Media de 42.00±13.689	17 a 67 Mediana de 41 IIQ de 29 a 47 Media de 38.78±11.74	ns
Tempo de doença em meses	51 a 483 Media de 131.2±121.0 Mediana de 99 IIQ de 72 a 132	9 a 336 Media de 99.53±59.73 Mediana de 87; IIQ de 60 a 135	ns
Artrite	8/11 (72,72)	103/180 (57,22)	ns
Fotossensibilidade	7/11 (63,63)	130/179 (72,62)	ns
Rash malar	5/11 (45,45)	87/181 (48,06)	ns
Úlceras orais	5/11 (45,45)	81/180 (45,00)	ns
Lesão discóide	4/11 (36,36)	22/180 (12,22)	0,046¹
Serosite	2/11 (18,18)	ns	ns
Glomerulonefrite	4/11 (36,36)	78/183 (42,62)	ns
Psicose	0	17/182 (9,34)	ns
Convulsões	0	21/180 (11,66)	ns
Leucopenia	6/11 (54,54)	48/182 (26,37)	ns
Trombocitopenia	4/11 (36,36)	39/180 (21,66)	ns
Anemia hemolítica	1/11 (9,09)	20/180 (11,11)	ns
Anti DNA	3/11 (27,27)	56/182 (30,76)	ns
Ro	4/11 (36,36)	63/181 (34,80)	ns
La	1/11 (9,09)	37/180 (20,55)	ns
Sm	3/11 (27,27)	41/178 (23,03)	ns
RNP	4/11 (36,36)	46/171 (26,90)	ns
aCl IgG	2/11 (18,18)	25/180 (13,88)	ns
aCl IgM	2/11 (18,18)	23/182 (12,63)	ns
LAC	3/11 (27,27)	19/169 (11,24)	ns
Coombs	1/11 (0,09)	7/156 (4,48)	ns

NOTAS: : p¹ = lesão discóide= pacientes EmA-IgA positivo x perfil clínico: p= 0,046
ns= não significante à nível de 0,05. Teste exato de Fisher e Mann Whitney

São poucos os estudos voltados a realizar um amplo painel de autoanticorpos para DAI gastrointestinais em pacientes com LES. A maioria dos artigos encontrados refere-se a descrições de casos clínicos de concomitância de LES com uma ou mais DAI (HRYCEK et al, 2008; HEYMAN et al., 2002).

Pacientes com LES apresentam alta susceptibilidade para o desenvolvimento de outras DAI e este fato ressalta a importância da pesquisa de

outros auto-anticorpos além dos antinucleares, comumente descritos nesses pacientes (MANSON; RAHMAN, 2005; RAHMAN; ISENBERG, 2008). Os resultados obtidos nesse estudo vêm ao encontro dessa afirmação, ao se caracterizar elevação na positividade total de autoanticorpos nos pacientes em relação aos controles ($p < 0,001$; 14.4% x 0,97%). A prevalência destes no sexo feminino (96.4%) corrobora os inúmeros dados da literatura relacionados à grande frequência de DAI e autoanticorpos nas mulheres.

A comparação da frequência total dos autoanticorpos entre pacientes com LES juvenil e adulto (Figura 19A) mostra, pela ausência de significância estatística, que independente da idade de início da doença a predisposição a apresentar outros autoanticorpos e/ou DAI é semelhante nesses pacientes. Considerando que no LES juvenil a possibilidade de evolução para uma doença mais agressiva é grande (HABIBI *et al.*, 2011; RUGGIERO *et al.*, 2013), é fundamental o clínico estar atento às possíveis co-morbidades autoimunes nos mesmos, visando o diagnóstico e conduta terapêutica mais precoce e adequada possível. Corroborando, também não foi caracterizada diferença significativa na frequência de autoanticorpos em relação ao tempo de duração da doença (Figura 19C), reforçando o valor do criterioso acompanhamento clínico e sorológico dos pacientes desde o início da doença.

Por sua vez, a análise dos autoanticorpos em relação à faixa etária dos pacientes mostrou diferenças significativas (Figura 19B), com aumento na frequência dos anticorpos conforme se elevou a idade dos pacientes. Isso se deve provavelmente ao fato, já descrito na literatura, de que a positividade dos autoanticorpos, bem como a associação de outras DAI, aumenta à medida que o paciente vai se tornando mais velho (MANSON; RAHMAN, 2005; SARMA; WARD, 2011). Deve-se, no entanto, considerar o pequeno número de pacientes com LES e com mais de 60 anos na amostragem em estudo.

Embora a coexistência do LES com a doença celíaca seja rara, alguns autores relatam essa associação (MIRZA *et al.*, 2007; FREEMAN, 2008; BEN ABDELGHANI *et al.*, 2012). Neste estudo encontramos a frequência de EmA-IgA significativamente maior nos pacientes com LES do que nos controles ($p = 0,009$), embora os títulos dos anticorpos fossem predominantemente baixos (1:2,5 a 1:10). A endoscopia gastrointestinal e a biópsia de intestino delgado não permitiram um diagnóstico conclusivo de DC intestinal nesses pacientes até o momento, mesmo naqueles que apresentaram positividade concomitante para o anti-tTG-IgA. No

entanto, cabe ressaltar que este anticorpo pode estar presente em doenças que apresentam destruição tecidual, como ocorre no LES. A Organização Mundial de Gastroenterologia (WGO) recomenda, no caso de sorologia positiva e histologia negativa ou não conclusiva, a repetição da biópsia após 1 ou 2 anos. (MARAI *et al.*, 2004) investigaram o anticorpo anti-tTG-IgA em 100 pacientes com LES, encontrando 3% de positividade, embora não tenha se confirmado a DC em nenhum. De forma similar, (RENSCH *et al.*, 2001) ao avaliarem 103 pacientes com LES, detectaram anticorpo anti-gliadina em 23,3% (24/103), mas nenhum paciente foi positivo para o EMA-IgA, nem mostrou evidência endoscópica ou histológica de DC. Provavelmente, a presença destes anticorpos pode representar uma ativação policlonal não específica de células B. Não obstante, estes pacientes podem estar na fase latente da DC, quando os anticorpos relacionados à doença podem estar presentes, porém com ausência de lesões na mucosa intestinal no momento da biópsia (SILVA KOTZE *et al.*, 2011). De acordo com GOELDNER *et al.* (2011) e SKARE *et al.* (2013), ausência ou a baixa frequência de EmA-IgA e DC já foi observado em outras DAI sistêmicas, como na artrite reumatoide, esclerodermia, espondiloartrite e artrite juvenil idiopática (GOELDNER *et al.*, 2011; SKARE *et al.*, 2013).

Por outro lado, os resultados encontrados neste estudo apresentaram uma relação interessante com dados de UTIYAMA *et al.* (2005). Enquanto na presente investigação o EmA-IgA, principal marcador sorológico da DC, encontra-se significativamente aumentado nos pacientes com LES, os autores citados detectaram, em uma análise com pacientes com DC e familiares, 8,9% de positividade para o FAN nos pacientes e 5,1% nos familiares de celíacos, ambos diferindo significativamente dos controles ($p=0,002$ e $p=0,02$, respectivamente). Na época, a avaliação clínica dos indivíduos positivos não confirmou lúpus ou outra doença reumática nos mesmos. Estes dados sugerem que concomitância de LES e DC pode não ser tão rara quanto vários estudos sugerem (Abdelghani *et al.*, 2012; (MARAI *et al.*, 2004; MIRZA *et al.*, 2007; FREEMAN, 2008; BEN ABDELGHANI *et al.*, 2012).

No presente estudo, entre os pacientes EmA-IgA positivo, um apresenta dermatite herpetiforme (título 1:5), característica raramente descrita no LES (PENNEYS; WILEY, 1979). Este paciente também apresentou síndrome antifosfolípide e morfeia. Outros quatro pacientes EmA-IgA positivos apresentaram

hipotireoidismo, reforçando a predisposição a outras DAI no LES. De forma interessante, caracterizou-se ainda no estudo que o EmA-IgA foi mais frequente nos pacientes lúpicos com lesão discóide ($p=0,046$; $OR=4,104$; $IC=1,11-15,17$; Tabela 20). Tal associação não tem sido relatada na coexistência de LES e DC (MARAI *et al.*, 2004; FREEMAN, 2008; BEN ABDELGHANI *et al.*, 2012).

Outros estudos, geralmente relatos de caso, têm mostrado que a coexistência de gastrite atrófica (GA) no LES é rara (KOTZE *et al.*, 2003; JEVREMOVIC *et al.*, 2006; FREEMAN, 2008; OSHIMA *et al.*, 2012). Fatores imunológicos estão envolvidos na etiologia da doença e o anticorpo anti-CGP é o principal marcador sorológico da GA (LO *et al.*, 2005). Este anticorpo é encontrado em 90% de pacientes com anemia perniciosa, 60% de GA e câncer gástrico com infecção por *Helicobacter pylori* (LO *et al.*, 2005). Em nosso estudo, embora sem significância estatística, o anti-CGP foi mais frequente nos pacientes com LES que nos controles (7/194 vs 0/103. $P=0,10$; Gráfico 9), confirmando-se o diagnóstico de GA e anemia perniciosa em um paciente positivo. Esse dado reforça a importância de estar atento às características hematológicas dos pacientes e a triagem de anti-CGP em casos suspeitos. Chama ainda atenção que três pacientes com hipotireoidismo, dentre os pacientes com LES, são positivos para anti-CGP.

Em relação aos autoanticorpos nas DAI do fígado, o AMA é o marcador sorológico de cirrose biliar primária (CBP), podendo ser positivo em até 95% dos pacientes, com especificidade de 98% (METCALF *et al.*, 1996). Um estudo longitudinal, com seguimento dos pacientes por 10 anos, demonstrou que entre 29 pacientes assintomáticos e com AMA positivos, 76% desenvolveram CBP, com sinais de colestase em 83% (METCALF *et al.*, 1996). Por sua vez, LI *et al.* (2006) demonstrou que três dentre 48 pacientes com LES apresentaram diagnóstico de CBP. Estes dados sugerem que o AMA pode ser usado como marcador precoce de CBP.

Por outro lado, o AML é um anticorpos que tem se mostrado útil no diagnóstico de hepatite autoimune tipo 1, em especial quando presente em altos títulos, enquanto o LKM-1 é o principal anticorpo encontrado nos casos de hepatite autoimune tipo-2 (GREGORIO *et al.*, 1997). Embora a sobreposição de hepatite autoimune e LES seja considerada uma situação relativamente rara (CHOI *et al.*, 2008), alguns estudos têm destacado a sua ocorrência, inclusive em pacientes

jovens (12 a 15 anos). Estudos têm mostrado que DAI do fígado podem ainda preceder o diagnóstico de LES (DEEN *et al.*, 2009).

A presença dos autoanticorpos do fígado, AMA, LKM-1 e AML detectados nos pacientes lúpicos deste estudo não alcançou significância estatística em relação aos controles (Gráfico 9), assim como não foram encontradas alterações hepáticas nos pacientes com positividade para os anticorpos. No entanto, considerando que autoanticorpos podem aparecer na circulação anos antes do desenvolvimento de uma DAI (GOELDNER *et al.*, 2011), o acompanhamento criterioso destes pacientes torna-se necessário. Três dos pacientes com autoanticorpos hepáticos apresentaram hipotireoidismo.

Como um todo, foi possível detectar alta ocorrência de autoanticorpos para DAI gastrointestinais nos pacientes com LES no presente estudo (14,4%; $p < 0,001$), embora apenas o EmA-IgA tenha mostrado diferença significativa dos controles ($p = 0,009$), e até o momento nenhum paciente ter diagnóstico conclusivo de DC. A conhecida sobreposição de DAI em um mesmo paciente reforça a importância do seguimento desses pacientes positivos a fim de entender a real prevalência de DAI gastrointestinal no LES.

A análise de associação entre a presença dos vários autoanticorpos investigados e a variabilidade de BF (Tabelas 18 e 19) não demonstrou diferença significativa que permitisse atribuir a qualquer das variantes características de susceptibilidade ou proteção ao desenvolvimento de autoanticorpos relacionados às co-morbidades autoimunes gastrointestinais nos pacientes com LES. Especificamente em relação à doença celíaca alguns relatos mostraram associação desta com alótipos de BF em pacientes italianos (MALAVASI *et al.*, 1980), norte americanos (ALPER *et al.*, 1987), irlandeses (MANNION *et al.*, 1993) e brasileiros (UTIYAMA *et al.*, 2005). No entanto, no presente estudo não foi possível estabelecer relação entre o EmA-IgA, marcador sorológico da doença celíaca presente significativamente nos pacientes lúpicos, com tais alótipos (Tabela 19).

5 CONCLUSÃO

A análise dos dados do presente estudo levou às seguintes conclusões:

- A distribuição dos fenótipos e alelos de BF não mostrou associação significativa entre pacientes com LES e indivíduos saudáveis, sugerindo ausência de relação entre estes e o desenvolvimento da doença em nosso meio.
- Não houve diferença significativa na distribuição dos alótipos de BF nos pacientes com LES em relação ao gênero e à idade de início da doença.
- A distribuição dos alótipos de BF não mostrou relação com a apresentação de artrite, glomerulonefrite, serosite, manifestações cutâneas, neurológicas e hematológicas nos pacientes com LES em estudo.
- O alelo BF*F apresentou caráter protetor para a presença de anticorpos antifosfolípidos nos pacientes com LES em estudo.
- A distribuição dos alótipos de BF não mostrou relação com a presença de anticorpos anti-nucleares como anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA/Ro e anti-SSB-La nos pacientes em estudo.
- O aumento significativo de auto-anticorpos relacionados às doenças autoimunes gastrointestinais nos pacientes com LES em relação a indivíduos saudáveis reflete maior predisposição destes a desenvolver tais comorbidades.
- A frequência do anticorpo EmA-IgA se mostrou elevada e significativamente associada à presença de lesão discoide nos pacientes.

- A presença dos auto-anticorpos gastrointestinais, inclusive o EmA-IgA, não mostrou relação com a distribuição dos alótipos de BF nos pacientes.
- A participação da via alternativa do SC e o papel desta na exacerbação da reação inflamatória no LES são fatos confirmados na literatura. O presente estudo mostra, de forma ampla e pioneira, ausência de relação entre as variantes alotípicas de BF com o desenvolvimento da doença, manifestações clínicas, sorológicas e presença de auto-anticorpos em pacientes com LES do sul do Brasil. Apenas o seguimento clínico e laboratorial permitirá esclarecer se a associação do alelo BF*F com os anticorpos antifosfolípidos constitui um fato relevante na doença ou um achado casual do estudo.

6 REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. Rio de Janeiro, 2007.

ALEXANDER, J. J.; JACOB, A.; VEZINA, P.; SEKINE, H.; GILKESON, G. S.; QUIGG, R. J. Absence of functional alternative complement pathway alleviates lupus cerebritis. **European Journal of Immunology**. v. 37, n. 6, p. 1691-1701, 2007.

ALEXANDER, J. J.; QUIGG, R. J. Systemic lupus erythematosus and the brain: what mice are telling us. **Neurochem Int**. v. 50, n. 1, p. 5-11, 2007.

ALLANNIC, H.; FAUCHET, R.; GUEGUEN, M.; PHENG SAVATH, H.; DINH KNOI, T.; GENETET, B. Factor B (Bf) and glyoxalase genes in insulin-dependent diabetes mellitus. **Diabete Metab**. v. 11, n. 1, p. 22-26, 1985.

ALPER, C. A.; BOENISCH, T.; WATSON, L. GENETIC POLYMORPHISM IN HUMAN GLYCINE-RICH BETA-GLYCOPROTEIN. **The Journal of Experimental Medicine**. v. 135, n. 1, p. 68-80, 1972.

AMANO, M. T.; FERRIANI, V. P.; FLORIDO, M. P.; REIS, E. S.; DELCOLLI, M. I.; AZZOLINI, A. E.; ASSIS-PANDOCHI, A. I.; SJOHOLM, A. G.; FARAH, C. S.; JENSENIUS, J. C.; ISAAC, L. Genetic analysis of complement C1s deficiency associated with systemic lupus erythematosus highlights alternative splicing of normal C1s gene. **Mol Immunol**. v. 45, n. 6, p. 1693-1702, 2008.

AMOURA, Z.; KOUTOUZOV, S.; CHABRE, H.; CACOUB, P.; AMOURA, I.; MUSSET, L.; BACH, J. F.; PIETTE, J. C. Presence of antinucleosome autoantibodies in a restricted set of connective tissue diseases: antinucleosome antibodies of the IgG3 subclass are markers of renal pathogenicity in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**. v. 43, n. 1, p. 76-84, 2000.

ANSALDI, N.; PALMAS, T.; CORRIAS, A.; BARBATO, M.; D'ALTIGLIA, M. R.; CAMPANOZZI, A.; BALDASSARRE, M.; REA, F.; PLUVIO, R.; BONAMICO, M.; LAZZARI, R.; CORRAO, G. Autoimmune Thyroid Disease and Celiac Disease in Children. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**. v. 37, n. 1, p. 63-66, 2003.

ARNETT, F. C.; EDWORTHY, S. M.; BLOCH, D. A.; MCSHANE, D. J.; FRIES, J. F.; COOPER, N. S.; HEALEY, L. A.; KAPLAN, S. R.; LIANG, M. H.; LUTHRA, H. S.; MEDSGER, T. A.; MITCHELL, D. M.; NEUSTADT, D. H.; PINALS, R. S.; SCHALLER, J. G.; SHARP, J. T.; WILDER, R. L.; HUNDER, G. G. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**. v. 31, n. 3, p. 315-324, 1988.

BAI, J. C. [New frontiers in the celiac disease knowledge]. **Rev Gastroenterol Mex**. v. 70 Suppl 3, n. p. 35-36, 2005.

BAO, L.; HAAS, M.; QUIGG, R. J. Complement factor H deficiency accelerates development of lupus nephritis. **J Am Soc Nephrol**. v. 22, n. 2, p. 285-295, 2011.

BAO, L.; QUIGG, R. J. Complement in lupus nephritis: the good, the bad, and the unknown. **Semin Nephrol**. v. 27, n. 1, p. 69-80, 2007.

BECKER-MEROK, A.; KALAAJI, M.; HAUGBRO, K.; NIKOLAISEN, C.; NILSEN, K.; REKVIG, O. P.; NOSSENT, J. C. Alpha-actinin-binding antibodies in relation to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. **Arthritis Res Ther**. v. 8, n. 6, p. R162, 2006.

BELIBOU, I. C.; ANCUTA, C.; MIU, S.; ANCUTA, E.; PASTRAGUS, C.; CHIRIEAC, R. [Clinico-biological issues of systemic lupus erythematosus patients]. **Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi**. v. 116, n. 1, p. 83-89, 2012.

BEN ABDELGHANI, K.; MOUELHI, L.; HRIZ, A.; HAJRI, S.; NAJJAR, T.; MAHFOUDHI, M.; TURKI, S.; KHEDHER, A. Systemic lupus erythematosus and celiac disease. **Joint Bone Spine**. v. 79, n. 2, p. 202-203, 2012.

BENJILALI, L.; TAZI-MEZALEK, Z.; HARMOUCHE, H.; LEBBAR, K.; AOUNI, M.; ADNAOUI, M.; MAAOUNI, A. Pernicious anemia in a young man with systemic lupus erythematosus. **Lupus**. v. 16, n. 10, p. 827-829, 2007.

BERTRAMS, J.; GROSSE-WILDE, H.; KUWERT, E. K. Normal distribution of factor B (Bf) allotypes in multiple sclerosis. **J Neuroimmunol**. v. 1, n. 1, p. 137-140, 1981.

BEYAN, E.; BEYAN, C.; TURAN, M. Hematological presentation in systemic lupus erythematosus and its relationship with disease activity. **Hematology**. v. 12, n. 3, p. 257-261, 2007.

BEZERRA, E. L. M.; VILAR, M. J. P.; BARBOSA, O. D. F. C.; SANTOS, S. Q.; CASTRO, M. D. A.; TRINDADE, M. C. D.; SATO, E. I. Lúpus eritematoso sistêmico (LES): perfil clínico-laboratorial dos pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal/Brasil) e índice de dano nos pacientes com diagnóstico recente. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 45, n. p. 339-342, 2005.

BIGAZZI, P. E.; ROSE, N. R. **Pruebas para anticuerpos contra antígenos tissulares específicos**. 1984.

BOOTSMA, H.; SPRONK, P.; DERKSEN, R.; DE BOER, G.; WOLTERS-DICKE, H.; HERMANS, J.; LIMBURG, P.; GMELIG-MEYLING, F.; KATER, L.; KALLENBERG, C. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. **Lancet**. v. 345, n. 8965, p. 1595-1599, 1995.

BORCHERS, A. T.; KEEN, C. L.; SHOENFELD, Y.; GERSHWIN, M. E. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. **Autoimmun Rev**. v. 3, n. 6, p. 423-453, 2004.

BORRADORI, L.; GUEISSAZ, F.; FRENK, E.; ROHNER, R.; SCHERZ, R.; LANTIN, J. P.; SPATH, P. J. [Systemic lupus erythematosus associated with homozygous C2 deficiency. Apropos of a case report and literature review]. **Schweiz Med Wochenschr**. v. 121, n. 12, p. 418-423, 1991.

BOTTO, M.; DELL'AGNOLA, C.; BYGRAVE, A. E.; THOMPSON, E. M.; COOK, H. T.; PETRY, F.; LOOS, M.; PANDOLFI, P. P.; WALPORT, M. J. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. **Nat Genet**. v. 19, n. 1, p. 56-59, 1998.

BRASIL.GOV.BR. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/sobre/o-brasil/estado-brasileiro/populacao>. Data acessada: 10/02/2013

BURNEVICH, E. Z.; LOPATKINA, T. N. [System manifestations of primary biliary cirrhosis]. **Klin Med (Mosk)**. v. 84, n. 12, p. 42-46, 2006.

BUYON, J. P.; PETRI, M. A.; KIM, M. Y.; KALUNIAN, K. C.; GROSSMAN, J.; HAHN, B. H.; MERRILL, J. T.; SAMMARITANO, L.; LOCKSHIN, M.; ALARCON, G. S.; MANZI, S.; BELMONT, H. M.; ASKANASE, A. D.; SIGLER, L.; DOOLEY, M. A.; VON FELDT, J.; MCCUNE, W. J.; FRIEDMAN, A.; WACHS, J.; CRONIN, M.; HEARTH-HOLMES, M.; TAN, M.; LICCIARDI, F. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. **Ann Intern Med**. v. 142, n. 12 Pt 1, p. 953-962, 2005.

CELHAR, T.; MAGALHAES, R.; FAIRHURST, A. M. TLR7 and TLR9 in SLE: when sensing self goes wrong. **Immunol Res.** v. 53, n. 1-3, p. 58-77, 2012.

CERIBELLI, A.; ANDREOLI, L.; CAVAZZANA, I.; FRANCESCHINI, F.; RADICE, A.; RIMOLDI, L.; SINICO, R. A.; CARLSSON, M.; WIESLANDER, J.; TINCANI, A. Complement cascade in systemic lupus erythematosus: analyses of the three activation pathways. **Ann N Y Acad Sci.** v. 1173, n. p. 427-434, 2009.

CHANG, D. M.; LAN, J. L.; LIN, H. Y.; LUO, S. F. Dehydroepiandrosterone treatment of women with mild-to-moderate systemic lupus erythematosus: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Arthritis Rheum.** v. 46, n. 11, p. 2924-2927, 2002.

CHEN, M.; DAHA, M. R.; KALLENBERG, C. G. The complement system in systemic autoimmune disease. **J Autoimmun.** v. 34, n. 3, p. J276-286, 2010.

CHOI, D. H.; KIM, H. K.; PARK, T. I.; JOHN, B. M.; KANG, S. H.; LEE, Y. S.; KIM, T. H.; LEE, U. J.; LEE, T. S.; YOON, G. O. [A case of anti-LKM 1 positive autoimmune hepatitis accompanied by systemic lupus erythematosus]. **Korean J Gastroenterol.** v. 51, n. 3, p. 190-193, 2008.

CLARK, W. F.; LINTON, A. L.; CORDY, P. E.; KEOWN, P. E.; LOHMANN, R. C.; LINDSAY, R. M. Immunologic findings, thrombocytopenia and disease activity in lupus nephritis. **Can Med Assoc J.** v. 118, n. 11, p. 1391-1395, 1978.

COOPER, G. S.; DOOLEY, M. A.; TREADWELL, E. L.; ST CLAIR, E. W.; GILKESON, G. S. Risk factors for development of systemic lupus erythematosus: allergies, infections, and family history. **J Clin Epidemiol.** v. 55, n. 10, p. 982-989, 2002.

DAS, N. K.; DUTTA, R. N.; SENGUPTA, S. R. Skin lesions in lupus erythematosus: a marker of systemic involvement. **Indian J Dermatol.** v. 56, n. 5, p. 537-540, 2011.

DAVIES, K. A.; ERLENDSSON, K.; BEYNON, H. L.; PETERS, A. M.; STEINSSON, K.; VALDIMARSSON, H.; WALPORT, M. J. Splenic uptake of immune complexes in man is complement-dependent. **J Immunol.** v. 151, n. 7, p. 3866-3873, 1993.

DEEN, M. E.; PORTA, G.; FIOROT, F. J.; CAMPOS, L. M.; SALLUM, A. M.; SILVA, C. A. Autoimmune hepatitis and juvenile systemic lupus erythematosus. **Lupus.** v. 18, n. 8, p. 747-751, 2009.

DELLAVANCE, A.; G. JÚNIOR, A.; CINTRA, A. F. U.; XIMENES, A. C.; NUCCITELLI, B.; MÜHLEN, C. A. V.; BICHARA, C. D.; YANO, C.; CARVALHO, D. G.; BONFÁ, E. S. D. O.; GUIMARÃES, F. N. C.; MUNDIM, H. M.; PFRIMER, I. A. H.; REGO, J.; ANDRADE, L. E. C.; MESQUITA, M. M.; SANTIAGO, M. B.; SILVA, N. A.; MIRANDA, P. J.; LESER, P.; FRANCESCANTONIO, P. L. C.; JARACH, R.; LEVY, R. A.; NEVES, S. P. F.; CRUVINEL, W. M.; SANTOS, W. S. I Consenso Nacional para Padronização dos Laudos de FAN HEp-2. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 38, n. p. 207-216, 2002.

DI FRANCO, P.; BRAI, M.; MISIANO, G.; PIAZZA, A. M.; GIORGI, G.; COSSARIZZA, A.; FRANCESCHI, C. Genetic and environmental influences on serum levels of immunoglobulins and complement components in monozygotic and dizygotic twins. **J Clin Lab Immunol**. v. 27, n. 1, p. 5-10, 1988.

DYER, P. A.; KLOUDA, P. T.; HARRIS, R.; MALLICK, N. P. Properdin factor B alleles in patients with idiopathic membranous nephropathy. **Tissue Antigens**. v. 15, n. 5, p. 505-507, 1980.

EDELBAUER, M.; KSHIRSAGAR, S.; RIEDL, M.; HAFFNER, D.; BILLING, H.; TONSHOFF, B.; ROSS, S.; DOTSCH, J.; AMON, O.; FEHRENBACH, H.; STEUBER, C.; BEISSERT, A.; HAGER, J.; WECHSELBERGER, G.; WEBER, L. T.; ZIMMERHACKL, L. B. Markers of childhood lupus nephritis indicating disease activity. **Pediatr Nephrol**. v. 26, n. 3, p. 401-410, 2011.

EFE, C.; PURNAK, T.; OZASLAN, E.; OZBALKAN, Z.; KARAASLAN, Y.; ALTIPARMAK, E.; MURATORI, P.; WAHLIN, S. Autoimmune liver disease in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective analysis of 147 cases. **Scand J Gastroenterol**. v. 46, n. 6, p. 732-737, 2011.

ELLIOTT, M. K.; JARMI, T.; RUIZ, P.; XU, Y.; HOLERS, V. M.; GILKESON, G. S. Effects of complement factor D deficiency on the renal disease of MRL/lpr mice. **Kidney Int**. v. 65, n. 1, p. 129-138, 2004.

FIELDER, A. H.; BATCHELOR, J. R.; VAKARELIS, B. N.; COMPSTON, D. A.; MCDONALD, W. I. Optic neuritis and multiple sclerosis: do factor B alleles influence progression of disease? **Lancet**. v. 2, n. 8258, p. 1246-1248, 1981.

FREEMAN, H. J. Adult celiac disease followed by onset of systemic lupus erythematosus. **J Clin Gastroenterol**. v. 42, n. 3, p. 252-255, 2008.

FREIRE, E. A. M.; SOUTO, L. M.; CICONELLI, R. M. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 51, n. p. 75-80, 2011.

FU, S. M.; DESHMUKH, U. S.; GASKIN, F. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus revisited 2011: end organ resistance to damage, autoantibody initiation and diversification, and HLA-DR. **J Autoimmun**. v. 37, n. 2, p. 104-112, 2011.

GESERICK, G.; ABBAL, M.; MAUFF, G.; SIEMENS, I. Factor B (BF) nomenclature statement. **Complement Inflamm**. v. 7, n. 4-6, p. 255-260, 1990.

GHEBREHIWET, B.; PEERSCHKE, E. I. Role of C1q and C1q receptors in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Curr Dir Autoimmun**. v. 7, n. p. 87-97, 2004.

GISH, R. G.; MASON, A. Autoimmune liver disease. Current standards, future directions. **Clin Liver Dis**. v. 5, n. 2, p. 287-314, 2001.

GOELDNER, I.; SKARE, T. L.; DE MESSIAS REASON, I. T.; NISIHARA, R. M.; SILVA, M. B.; DA ROSA UTIYAMA, S. R. Autoantibodies for gastrointestinal organ-specific autoimmune diseases in rheumatoid arthritis patients and their relatives. **Clin Rheumatol**. v. 30, n. 1, p. 99-102, 2011.

GOKCE, M.; BILGINER, Y.; BESBAS, N.; OZALTIN, F.; CETIN, M.; GUMRUK, F.; OZEN, S. Hematological features of pediatric systemic lupus erythematosus: suggesting management strategies in children. **Lupus**. v. 21, n. 8, p. 878-884, 2012.

GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil, Medicina**. Rio de Jnaieor, 2008.

GREGORIO, G. V.; PORTMANN, B.; REID, F.; DONALDSON, P. T.; DOHERTY, D. G.; MCCARTNEY, M.; MOWAT, A. P.; VERGANI, D.; MIELI-VERGANI, G. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. **Hepatology**. v. 25, n. 3, p. 541-547, 1997.

GRIFFITHS, B.; MOSCA, M.; GORDON, C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. **Best Pract Res Clin Rheumatol**. v. 19, n. 5, p. 685-708, 2005.

GUO, S.; THOMPSON, E. Performing the exact test of Hardy-Weinberg proportion for multiple alleles. **Biometric**, v. 48, p. 361-72, 1992

HABIBI, S.; SALEEM, M. A.; RAMANAN, A. V. Juvenile systemic lupus erythematosus: Review of clinical features and management. **Indian Pediatrics**. v. 48, n. 11, p. 879-887, 2011.

HAHN, B. H.; KALUNIAN, K. C.; FRONEK, Z.; PANOSIAN-SAHAKIAN, N.; LOUIE, J. S.; MCDEVITT, H. O.; EBLING, F. M. Idiotypic characteristics of immunoglobulins associated with human systemic lupus erythematosus. Association of high serum levels of IgG2 with nephritis but not with HLA class II genes predisposing to nephritis. **Arthritis Rheum**. v. 33, n. 7, p. 978-984, 1990.

HAMER, R. J. Coeliac Disease: background and biochemical aspects. **Biotechnol Adv**. v. 23, n. 6, p. 401-408, 2005.

HAPPONEN, K. E.; SAXNE, T.; GEBOREK, P.; ANDERSSON, M.; BENGTSSON, A. A.; HESSELSTRAND, R.; HEINEGARD, D.; BLOM, A. M. Serum COMP-C3b complexes in rheumatic diseases and relation to anti-TNF-alpha treatment. **Arthritis Res Ther**. v. 14, n. 1, p. R15, 2012.

HERSHKO, A. Y.; NAPARSTEK, Y. Autoimmunity in the era of genomics and proteomics. **Autoimmun Rev**. v. 5, n. 4, p. 230-233, 2006.

HEYMAN, S. N.; SPECTRE, G.; AAMAR, S.; RUBINGER, D.; PAPPO, O.; ACKERMAN, Z. Autoimmune cholangiopathy associated with systemic lupus erythematosus. **Liver**. v. 22, n. 2, p. 102-106, 2002.

HIRSCHFIELD, G. M.; LIU, X.; XU, C.; LU, Y.; XIE, G.; LU, Y.; GU, X.; WALKER, E. J.; JING, K.; JURAN, B. D.; MASON, A. L.; MYERS, R. P.; PELTEKIAN, K. M.; GHENT, C. N.; COLTESCU, C.; ATKINSON, E. J.; HEATHCOTE, E. J.; LAZARIDIS, K. N.; AMOS, C. I.; SIMINOVITCH, K. A. Primary Biliary Cirrhosis Associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 Variants. **New England Journal of Medicine**. v. 360, n. 24, p. 2544-2555, 2009.

HOFFMAN, R. W. T cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Clin Immunol**. v. 113, n. 1, p. 4-13, 2004.

HOWARD, P. F.; HOCHBERG, M. C.; BIAS, W. B.; ARNETT, F. C., JR.; MCLEAN, R. H. Relationship between C4 null genes, HLA-D region antigens, and genetic

susceptibility to systemic lupus erythematosus in Caucasian and black Americans. **Am J Med.** v. 81, n. 2, p. 187-193, 1986.

IRVING, K. S.; SEN, D.; TAHIR, H.; PILKINGTON, C.; ISENBERG, D. A. A comparison of autoimmune liver disease in juvenile and adult populations with systemic lupus erythematosus-a retrospective review of cases. **Rheumatology (Oxford)**. v. 46, n. 7, p. 1171-1173, 2007.

JESUS, A. A.; LIPHAUS, B. L.; SILVA, C. A.; BANDO, S. Y.; ANDRADE, L. E.; COUTINHO, A.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. Complement and antibody primary immunodeficiency in juvenile systemic lupus erythematosus patients. **Lupus**. v. 20, n. 12, p. 1275-1284, 2011.

JEVREMOVIC, D.; TORBENSON, M.; MURRAY, J. A.; BURGART, L. J.; ABRAHAM, S. C. Atrophic autoimmune pangastritis: A distinctive form of antral and fundic gastritis associated with systemic autoimmune disease. **Am J Surg Pathol**. v. 30, n. 11, p. 1412-1419, 2006.

JONES, D. E.; DONALDSON, P. T. Genetic factors in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. **Clin Liver Dis**. v. 7, n. 4, p. 841-864, 2003.

KADOKAWA, Y.; OMAGARI, K.; MATSUO, I.; OTSU, Y.; YAMAMOTO, U.; NISHINO, T.; OHBA, K.; MIYAZAKI, M.; HARADA, T.; TAGUCHI, T.; KOHNO, S. Primary sclerosing cholangitis associated with lupus nephritis: a rare association. **Dig Dis Sci**. v. 48, n. 5, p. 911-914, 2003.

KAMEN, D. L.; STRANGE, C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. **Clin Chest Med**. v. 31, n. 3, p. 479-488, 2010.

KARAMEHIC, J.; SUBASIC, D.; KASUMOVIC, M.; HODZIC, H.; PRLJACAZECEVICI, L.; TUFEKCIC, M.; AGANOVIC-MUSINOVIC, I. Clinical management of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with different C1q-CIC and C3 concentrations. **Med Arh**. v. 64, n. 2, p. 75-79, 2010.

KIM, A.; CHONG, B. F. Photosensitivity in cutaneous lupus erythematosus. **Photodermatol Photoimmunol Photomed**. v. 29, n. 1, p. 4-11, 2013.

KIROU, K. A.; BOUMPAS, D. T. **Systemic glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus**. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

KLEMP, P.; DU TOIT, E. D.; ISSACS, S.; MODY, G. M.; OUDSHOORN, M. HLA-A,B,C, and DR antigens, GLO I and Bf marker profiles in 75 Cape coloured patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Tissue Antigens**. v. 32, n. 1, p. 12-16, 1988.

KOKKOLA, A.; SJOBLOM, S. M.; HAAPIAINEN, R.; SIPPONEN, P.; PUOLAKKAINEN, P.; JARVINEN, H. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumours in patients with pernicious anaemia. A prospective follow-up study. **Scand J Gastroenterol**. v. 33, n. 1, p. 88-92, 1998.

KORELITZ, B. I.; SOMMERS, S. C. Responses to drug therapy in ulcerative colitis. Evaluation by rectal biopsy and histopathological changes. **Am J Gastroenterol**. v. 64, n. 5, p. 365-370, 1975.

KOTZE, L. M.; UTIYAMA, S. R.; NISHIHARA, R. M.; DE CAMARGO, V. F.; IOSHII, S. O. IgA class anti-endomysial and anti-tissue transglutaminase antibodies in relation to duodenal mucosa changes in coeliac disease. **Pathology**. v. 35, n. 1, p. 56-60, 2003.

KOWAL, C.; DEGIORGIO, L. A.; LEE, J. Y.; EDGAR, M. A.; HUERTA, P. T.; VOLPE, B. T.; DIAMOND, B. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. **Proc Natl Acad Sci U S A**. v. 103, n. 52, p. 19854-19859, 2006.

KUDO-TANAKA, E.; OHSHIMA, S.; ISHII, M.; MIMA, T.; MATSUSHITA, M.; AZUMA, N.; HARADA, Y.; KATADA, Y.; IKEUE, H.; UMESHITA-SASAI, M.; MIYATAKE, K.; SAEKI, Y. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptide 2 (CCP2) are superior to other potential diagnostic biomarkers for predicting rheumatoid arthritis in early undifferentiated arthritis. **Clin Rheumatol**. v. 26, n. 10, p. 1627-1633, 2007.

KUMAGI, T.; HEATHCOTE, E. J. Primary biliary cirrhosis. **Orphanet J Rare Dis**. v. 3, n. p. 1, 2008.

LADINSER, B.; ROSSIPAL, E.; PITTSCHIELER, K. Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method. **Gut**. v. 35, n. 6, p. 776-778, 1994.

LAHITA, R. G. **The clinical presentation of systemic lupus erythematosus**. San Diego. Elsevier, 2004.

LANCHBURY, J. S.; PAL, B.; PAPIHA, S. S. Bf and C3 polymorphisms in rheumatoid arthritis. **Hum Hered.** v. 37, n. 3, p. 144-149, 1987.

LATIF, S.; JAMAL, A.; MEMON, I.; YASMEEN, S.; TRESA, V.; SHAIKH, S. Multiple autoimmune syndrome: Hashimoto's thyroiditis, coeliac disease and systemic lupus erythematosus (SLE). **J Pak Med Assoc.** v. 60, n. 10, p. 863-865, 2010.

LEE, Y. H.; LEE, H. S.; CHOI, S. J.; JI, J. D.; SONG, G. G. Associations between TLR polymorphisms and systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. **Clin Exp Rheumatol.** v. 30, n. 2, p. 262-265, 2012.

LERANG, K.; GILBOE, I.; GAREN, T.; THELLE, D. S.; GRAN, J. T. High incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Norway. **Lupus.** v. 21, n. 12, p. 1362-1369, 2012.

LI, C. H.; XU, P. S.; WANG, C. Y.; ZOU, G. L. Increased serum aminotransferases associated with anti-mitochondrial antibodies in systemic lupus erythematosus patients with autoimmune liver disease. **Clin Chim Acta.** v. 365, n. 1-2, p. 135-142, 2006.

LIDA, S.; MARCOLI, R.; BICKLE, T. A. Phenotypic reversion of an IS1-mediated deletion mutation: a combined role for point mutations and deletions in transposon evolution. **EMBO J.** v. 1, n. 6, p. 755-759, 1982.

LIVINGSTON, B.; BONNER, A.; POPE, J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. **Lupus.** v. 20, n. 13, p. 1345-1355, 2011.

LO, C. C.; HSU, P. I.; LO, G. H.; LAI, K. H.; TSENG, H. H.; LIN, C. K.; CHAN, H. H.; TSAI, W. L.; CHEN, W. C.; PENG, N. J. Implications of anti-parietal cell antibodies and anti-Helicobacter pylori antibodies in histological gastritis and patient outcome. **World J Gastroenterol.** v. 11, n. 30, p. 4715-4720, 2005.

LOOD, C.; ERIKSSON, S.; GULLSTRAND, B.; JONSEN, A.; STURFELT, G.; TRUEDSSON, L.; BENGTSSON, A. A. Increased C1q, C4 and C3 deposition on platelets in patients with systemic lupus erythematosus--a possible link to venous thrombosis? **Lupus.** v. 21, n. 13, p. 1423-1432, 2012.

LOOD, C.; GULLSTRAND, B.; TRUEDSSON, L.; OLIN, A. I.; ALM, G. V.; RONNBLOM, L.; STURFELT, G.; ELORANTA, M. L.; BENGTSSON, A. A. C1q

inhibits immune complex-induced interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells: a novel link between C1q deficiency and systemic lupus erythematosus pathogenesis. **Arthritis Rheum.** v. 60, n. 10, p. 3081-3090, 2009.

LOPES, A. C. **Tratado de Clínica Médica.** São Paulo. Roca, 2006.

LORBER, M.; GERSHWIN, M. E.; SHOENFELD, Y. The coexistence of systemic lupus erythematosus with other autoimmune diseases: the kaleidoscope of autoimmunity. **Semin Arthritis Rheum.** v. 24, n. 2, p. 105-113, 1994.

LOSSIUS, A.; JOHANSEN, J. N.; TORKILDSEN, O.; VARTDAL, F.; HOLMOY, T. Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis-association and causation. **Viruses.** v. 4, n. 12, p. 3701-3730, 2012.

LOWENSTEIN, M. B.; ROTHFIELD, N. F. Family study of systemic lupus erythematosus: analysis of the clinical history, skin immunofluorescence, and serologic parameters. **Arthritis Rheum.** v. 20, n. 7, p. 1293-1303, 1977.

LUDVIGSSON, J. F.; RUBIO-TAPIA, A.; CHOWDHARY, V.; MURRAY, J. A.; SIMARD, J. F. Increased risk of systemic lupus erythematosus in 29,000 patients with biopsy-verified celiac disease. **J Rheumatol.** v. 39, n. 10, p. 1964-1970, 2012.

MALAVASI, F.; DE MARCHI, M.; BORELLI, I.; RICHIARDI, P.; ANSALDI, N.; BOSCHIS, D.; CARBONARA, A. O. Properdin factor B and glyoxalase 1 polymorphism in celiac disease. **N Engl J Med.** v. 303, n. 9, p. 530-531, 1980.

MANSON, J. J.; RAHMAN, A. Disponível em: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-SLE.pdf>. Data acessada: 17/02/2013
MARAI, I.; SHOENFELD, Y.; BIZZARO, N.; VILLALTA, D.; DORIA, A.; TONUTTI, E.; TOZZOLI, R. IgA and IgG tissue transglutaminase antibodies in systemic lupus erythematosus. **Lupus.** v. 13, n. 4, p. 241-244, 2004.

MAUFF, G.; GAUCHEL, F. D.; HITZEROTH, H. W. Polymorphism of properdin factor B in South African Negroid, Indian and Colored populations. **Hum Genet.** v. 33, n. 3, p. 319-322, 1976.

MCCUNE, W. J.; MARCIER, W.; RISKALLA, M. **Immunosuppressive drug therapy.** Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

MCLEAN, R. H.; WINKELSTEIN, J. A. Genetically determined variation in the complement system: relationship to disease. **J Pediatr**. v. 105, n. 2, p. 179-188, 1984.

MELO, L. F. D.; DA-SILVA, S. L. Análise neuropsicológica de distúrbios cognitivos em pacientes com fibromialgia, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 52, n. p. 181-188, 2012.

MESSIAS-REASON, I. J.; URBANETZ, L.; PEREIRA DA CUNHA, C. Complement C3 F and BF S allotypes are risk factors for Chagas disease cardiomyopathy. **Tissue Antigens**. v. 62, n. 4, p. 308-312, 2003.

MESSIAS, I. T.; REIS, A.; ALMEIDA, P. T.; MAUFF, G. Genetic variability of the MHC class III complement proteins C2, BF, C4A and C4B in southern Brazil. **Exp Clin Immunogenet**. v. 11, n. 4, p. 192-196, 1994.

METCALF, J. V.; MITCHISON, H. C.; PALMER, J. M.; JONES, D. E.; BASSENDINE, M. F.; JAMES, O. F. Natural history of early primary biliary cirrhosis. **Lancet**. v. 348, n. 9039, p. 1399-1402, 1996.

MIRZA, N.; BONILLA, E.; PHILLIPS, P. E. Celiac disease in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report and review of literature. **Clin Rheumatol**. v. 26, n. 5, p. 827-828, 2007.

MITTOO, S.; GELBER, A. C.; HITCHON, C. A.; SILVERMAN, E. D.; POPE, J. E.; FORTIN, P. R.; PINEAU, C.; SMITH, C. D.; ARBILLAGA, H.; GLADMAN, D. D.; UROWITZ, M. B.; ZUMMER, M.; CLARKE, A. E.; BERNATSKY, S.; HUDSON, M.; TUCKER, L. B.; PETTY, R. E.; PESCHKEN, C. A. Clinical and serologic factors associated with lupus pleuritis. **J Rheumatol**. v. 37, n. 4, p. 747-753, 2010.

MOLLNES, T. E.; JOKIRANTA, T. S.; TRUEDSSON, L.; NILSSON, B.; RODRIGUEZ DE CORDOBA, S.; KIRSCHFINK, M. Complement analysis in the 21st century. **Molecular Immunology**. v. 44, n. 16, p. 3838-3849, 2007.

NAKAMURA, M.; KONDO, H.; MORI, T.; KOMORI, A.; MATSUYAMA, M.; ITO, M.; TAKII, Y.; KOYABU, M.; YOKOYAMA, T.; MIGITA, K.; DAIKOKU, M.; ABIRU, S.; YATSUHASHI, H.; TAKEZAKI, E.; MASAKI, N.; SUGI, K.; HONDA, K.; ADACHI, H.; NISHI, H.; WATANABE, Y.; NAKAMURA, Y.; SHIMADA, M.; KOMATSU, T.; SAITO, A.; SAOSHIRO, T.; HARADA, H.; SODEYAMA, T.; HAYASHI, S.; MASUMOTO, A.; SANDO, T.; YAMAMOTO, T.; SAKAI, H.; KOBAYASHI, M.; MURO, T.; KOGA, M.; SHUMS, Z.; NORMAN, G. L.; ISHIBASHI, H. Anti-gp210 and anti-centromere

antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. **Hepatology**. v. 45, n. 1, p. 118-127, 2007.

NAKAO, S.; AKIMOTO, K.; INAMORI, M.; SUZUKI, A.; SUZUKI, K.; IIDA, H.; ENDO, H.; AKIYAMA, T.; FUJITA, K.; YONEDA, M.; TAKAHASHI, H.; ABE, Y.; KOBAYASHI, N.; KUBOTA, K.; YAMANAKA, S.; NAKAJIMA, A. Antiphospholipid syndrome manifested by gastrointestinal bleeding: can we overlook endoscopically revealed small lesions? **Digestion**. v. 77, n. 3-4, p. 139-140, 2008.

NASONGKHLA, P.; PRATCHYAPRUIT, W.; TAGAMI, H. Bullous systemic lupus erythematosus induced by UVB: report a case. **J Med Assoc Thai**. v. 95, n. 7, p. 969-973, 2012.

NATH, S. K.; KILPATRICK, J.; HARLEY, J. B. Genetics of human systemic lupus erythematosus: the emerging picture. **Curr Opin Immunol**. v. 16, n. 6, p. 794-800, 2004.

NDIAYE, F. S.; KA, M. M.; FALL, S.; DIOUM, A.; POUYE, A.; MOREIRA-DIOP, T. [Hematologic and immunologic signs of lupus: the experience of the hospital of Dakar]. **Sante**. v. 21, n. 3, p. 143-148, 2011.

NEMETH, A.; URBANICS, K.; TARISKA, P.; KRAMER, J.; FUST, G.; DINYA, E.; ABEL, T.; ROMICS, L.; PADOS, G.; MANFRED, H.; ET AL. [Molecular genetic markers of Alzheimer dementia]. **Orv Hetil**. v. 136, n. 36, p. 1931-1935, 1995.

O'NEILL, S. G.; SCHRIEBER, L. Immunotherapy of systemic lupus erythematosus. **Autoimmunity Reviews**. v. 4, n. 6, p. 395-402, 2005.

O'NEILL, S.; CERVERA, R. Systemic lupus erythematosus. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**. v. 24, n. 6, p. 841-855, 2010.

OCHOLA, J.; HUSSAIN, M.; KHAMASHTA, M.; HUGHES, G. R.; VERGANI, D. Detection of brain-reactive autoantibodies in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and cerebral involvement. **J Immunol Methods**. v. 185, n. 2, p. 259-261, 1995.

OH, D. C.; NG, T. M.; HO, J.; LEONG, K. P. Systemic lupus erythematosus with concurrent protein-losing enteropathy and primary sclerosing cholangitis: a unique association. **Lupus**. v. 15, n. 2, p. 102-104, 2006.

OKEMEFUNA, A. I.; NAN, R.; MILLER, A.; GOR, J.; PERKINS, S. J. Complement factor H binds at two independent sites to C-reactive protein in acute phase concentrations. **J Biol Chem.** v. 285, n. 2, p. 1053-1065, 2010.

OKROJ, M.; HEINEGARD, D.; HOLMDAHL, R.; BLOM, A. M. Rheumatoid arthritis and the complement system. **Ann Med.** v. 39, n. 7, p. 517-530, 2007.

ORREN, A.; PRESCOTT, R. A. Bf FI and C22 gene frequencies in patients with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) from three South African populations. **Tissue Antigens.** v. 22, n. 5, p. 385-388, 1983.

OSHIMA, T.; OKUGAWA, T.; HORI, K.; KIM, Y.; TANAKA, J.; WATARI, J.; MIWA, H. Successful endoscopic submucosal dissection of gastric carcinoid in a patient with autoimmune gastritis and systemic lupus erythematosus. **Intern Med.** v. 51, n. 10, p. 1211-1213, 2012.

PANCHAL, L.; DIVATE, S.; VAIDEESWAR, P.; PANDIT, S. P. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus: an autopsy study of 27 patients in India. **J Postgrad Med.** v. 52, n. 1, p. 5-10; discussion 10, 2006.

PENNEYS, N. S.; WILEY, H. E., 3RD. Herpetiform blisters in systemic lupus erythematosus. **Arch Dermatol.** v. 115, n. 12, p. 1427-1428, 1979.

PONS-ESTEL, G. J.; ALARCON, G. S.; SCOFIELD, L.; REINLIB, L.; COOPER, G. S. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. **Semin Arthritis Rheum.** v. 39, n. 4, p. 257-268, 2010.

PRADHAN, V. D.; DAS, S.; SURVE, P.; GHOSH, K. Toll-like receptors in autoimmunity with special reference to systemic lupus erythematosus. **Indian J Hum Genet.** v. 18, n. 2, p. 155-160, 2012.

PRODINGER, W. H.; WÜRZNER, R.; ERDEI, A.; DIERICH, M. P. **Fundamental Immunology.** Philadelphia. Lippincott - Raven, 1999.

QU, H.; RICKLIN, D.; LAMBRIS, J. D. Recent developments in low molecular weight complement inhibitors. **Mol Immunol.** v. 47, n. 2-3, p. 185-195, 2009.

QUEIROZ, V. Q.; SEDA, H. **História da Reumatologia.** Porto Alegre. Kalligráphos, 2007.

RAHMAN, A.; ISENBERG, D. A. Systemic lupus erythematosus. **N Engl J Med.** v. 358, n. 9, p. 929-939, 2008.

RAUM, D.; ALPER, C. A.; STEIN, R.; GABBAY, K. H. Genetic marker for insulin-dependent diabetes mellitus. **Lancet.** v. 1, n. 8128, p. 1208-1210, 1979.

RENSCH, M. J.; SZYJKOWSKI, R.; SHAFFER, R. T.; FINK, S.; KOPECKY, C.; GRISSMER, L.; ENZENHAUER, R.; KADAKIA, S. The prevalence of celiac disease autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. **Am J Gastroenterol.** v. 96, n. 4, p. 1113-1115, 2001.

RITTNER, C.; BERTRAMS, J. On the significance of C2, C4, and factor B polymorphisms in disease. **Hum Genet.** v. 56, n. 3, p. 235-247, 1981.

RIZZETTO, M.; SWANA, G.; DONIACH, D. Microsomal antibodies in active chronic hepatitis and other disorders. **Clin Exp Immunol.** v. 15, n. 3, p. 331-344, 1973.

RODRIGUEZ-REYNA, T. S.; ALARCON-SEGOVIA, D. Overlap syndromes in the context of shared autoimmunity. **Autoimmunity.** v. 38, n. 3, p. 219-223, 2005.

ROMAN, M. J.; SALMON, J. E.; SOBEL, R.; LOCKSHIN, M. D.; SAMMARITANO, L.; SCHWARTZ, J. E.; DEVEREUX, R. B. Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. **Am J Cardiol.** v. 87, n. 5, p. 663-666, A611, 2001.

RUGGIERO, B.; VIVARELLI, M.; GIANVITI, A.; BENETTI, E.; PERUZZI, L.; BARBANO, G.; CORONA, F.; VENTURA, G.; PECORARO, C.; MURER, L.; GHIGGERI, G. M.; PENNESI, M.; EDEFONTI, A.; COPPO, R.; EMMA, F. Lupus nephritis in children and adolescents: results of the Italian Collaborative Study. **Nephrol Dial Transplant.** v. n. p. 2013.

SARDETO, G. A.; SIMAS, L. M.; SKARE, T. S.; NISIHARA, R. M.; UTIYAMA, S. R. Antinucleosome in systemic lupus erythematosus. A study in a Brazilian population. **Clin Rheumatol.** v. 31, n. 3, p. 553-556, 2012.

SARMA, J. V.; WARD, P. A. The complement system. **Cell Tissue Res.** v. 343, n. 1, p. 227-235, 2011.

SATO, N.; OHSAWA, I.; NAGAMACHI, S.; ISHII, M.; KUSABA, G.; INOSHITA, H.; TOKI, A.; HORIKOSHI, S.; OHI, H.; MATSUSHITA, M.; TOMINO, Y. Significance of glomerular activation of the alternative pathway and lectin pathway in lupus nephritis. **Lupus**. v. 20, n. 13, p. 1378-1386, 2011.

SAWALHA, A. H.; WANG, L.; NADIG, A.; SOMERS, E. C.; MCCUNE, W. J.; HUGHES, T.; MERRILL, J. T.; SCOFIELD, R. H.; STRICKLAND, F. M.; RICHARDSON, B. Sex-specific differences in the relationship between genetic susceptibility, T cell DNA demethylation and lupus flare severity. **J Autoimmun**. v. 38, n. 2-3, p. J216-222, 2012.

SCHNEIDER, P. M.; RITTNER, C. Bgl II restriction fragment length polymorphism of human complement C4A gene coincides with BF*F allele of factor B. **Immunogenetics**. v. 27, n. 3, p. 225-228, 1988.

SCOFIELD, R. H.; BRUNER, G. R.; KELLY, J. A.; KILPATRICK, J.; BACINO, D.; NATH, S. K.; HARLEY, J. B. Thrombocytopenia identifies a severe familial phenotype of systemic lupus erythematosus and reveals genetic linkages at 1q22 and 11p13. **Blood**. v. 101, n. 3, p. 992-997, 2003.

SEITSONEN, S.; ONKAMO, P.; TORNIAINEN, S.; IHALAINEN, M.; IMMONEN, I.; MERI, S.; JARVELA, I. Screening of DNA-variants in the properdin gene (CFP) in age-related macular degeneration (AMD). **Mol Immunol**. v. 47, n. 6, p. 1334-1336, 2010.

SEKINE A, H.; KINSER, T. T.; QIAO, F.; MARTINEZ, E.; PAULLING, E.; RUIZ, P.; GILKESON, G. S.; TOMLINSON, S. The benefit of targeted and selective inhibition of the alternative complement pathway for modulating autoimmunity and renal disease in MRL/lpr mice. **Arthritis Rheum**. v. 63, n. 4, p. 1076-1085, 2011.

SEKINE B, H.; RUIZ, P.; GILKESON, G. S.; TOMLINSON, S. The dual role of complement in the progression of renal disease in NZB/W F(1) mice and alternative pathway inhibition. **Mol Immunol**. v. 49, n. 1-2, p. 317-323, 2011.

SELM, C. One year in autoimmunity. **Autoimmun Rev**. v. 7, n. 1, p. 85-93, 2007.

SHERER, Y.; GORSTEIN, A.; FRITZLER, M. J.; SHOENFELD, Y. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. **Semin Arthritis Rheum**. v. 34, n. 2, p. 501-537, 2004.

SIEGERT, C. E.; DAHA, M. R.; SWAAK, A. J.; VAN DER VOORT, E. A.; BREEDVELD, F. C. The relationship between serum titers of autoantibodies to C1q and age in the general population and in patients with systemic lupus erythematosus. **Clin Immunol Immunopathol.** v. 67, n. 3 Pt 1, p. 204-209, 1993.

SILVA KOTZE, L. M.; NISHIHARA, R. M.; DA ROSA UTIYAMA, S. R.; PIOVEZAN, G. C.; KOTZE, L. R. Thyroid disorders in Brazilian patients with celiac disease. **J Clin Gastroenterol.** v. 40, n. 1, p. 33-36, 2006.

SILVA KOTZE, L. M.; NISHIHARA, R. M.; KOTZE, L. R.; DA ROSA UTIYAMA, S. R. Celiac disease in older brazilians. **J Am Geriatr Soc.** v. 59, n. 8, p. 1548-1550, 2011.

SILVA, M. B. G.; MESSIAS-REASON, I. J.; CAVALCANTI, E. O.; NOGUEIRA, A. F.; NISHIHARA, R. M.; BOARETTI, A. C.; RADOMINSKI, S. C. **Polimorfismo genético dos componentes C3 e BF do sistema complemento em lúpus eritematoso sistêmico.** Curitiba, 1997. 102f. Dissertação (Mestrado em medicina Interna) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

SILVEIRA, M. G.; LINDOR, K. D. Primary sclerosing cholangitis. **Can J Gastroenterol.** v. 22, n. 8, p. 689-698, 2008.

SKARE, T. L.; NISHIHARA, R.; KOTZE, L.; MESSIAS-REASON, I.; UTIYAMA, S.; PICCELI, V. F. Spectrum of autoantibodies for gastrointestinal autoimmune diseases in systemic lupus erythematosus patients. **in press.** v. n. p. 2013.

SKARE, T. L. **Reumatologia: princípios e prática.** Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2007.

SMYKAL-JANKOWIAK, K.; NIEMIR, Z. I. [Structure and function of complement protein C1q and its role in the development of autoimmune diseases]. **Postepy Hig Med Dosw (Online).** v. 63, n. p. 134-141, 2009.

SONIA, H. et al. An Overlap Syndrome Involving Autoimmune Hepatitis and Systemic Lupus Erythematosus. *European Journal of Internal Medicine.* v. 20, p. 1-83, 2009.

SONOMOTO, K.; MIYAMURA, T.; WATANABE, H.; TAKAHAMA, S.; NAKAMURA, M.; ANDO, H.; MINAMI, R.; YAMAMOTO, M.; SUEMATSU, E. [A case of systemic lupus erythematosus complicated with autoimmune hepatitis and thrombotic

thrombocytic purpura]. **Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi**. v. 32, n. 2, p. 110-115, 2009.

SONTHEIMER, R. D. Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25-year evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological, and genetic findings. **Autoimmun Rev**. v. 4, n. 5, p. 253-263, 2005.

SOUZA NEVES, F.; DA SILVA, T. H.; PAVIANI, G.; FONTES ZIMMERMANN, A.; DE CASTRO, G. R.; ALVES PEREIRA, I. Reinforcing a medical hypothesis with a new question: is there a subgroup of shrinking lungs syndrome that is induced by pleurisy in systemic lupus erythematosus and is this subgroup marked by anti-Ro/SSA? **Clin Rheumatol**. v. 29, n. 7, p. 777-779, 2010.

STANEKOVA, D.; STARSIA, Z.; NIKS, M. Genetic polymorphism of factor B of the complement system (Bf) in the Slovak population. **Folia Biol (Praha)**. v. 36, n. 5, p. 236-239, 1990.

STOJANOVICH, L.; MARISAVLJEVICH, D. Stress as a trigger of autoimmune disease. **Autoimmun Rev**. v. 7, n. 3, p. 209-213, 2008.

THIEL, S.; KOLEV, M.; DEGN, S.; STEFFENSEN, R.; HANSEN, A. G.; RUSEVA, M.; JENSENIUS, J. C. Polymorphisms in mannan-binding lectin (MBL)-associated serine protease 2 affect stability, binding to MBL, and enzymatic activity. **J Immunol**. v. 182, n. 5, p. 2939-2947, 2009.

TOKUNAGA, M.; UEMURA, Y.; TOKUDOME, T.; SATO, E. Epstein-Barr virus-infected T cells in infectious mononucleosis. **Acta Pathol Jpn**. v. 43, n. 3, p. 146-147, 1993.

TOONG, C.; ADELSTEIN, S.; PHAN, T. G. Clearing the complexity: immune complexes and their treatment in lupus nephritis. **Int J Nephrol Renovasc Dis**. v. 4, n. p. 17-28, 2011.

TOUMA, Z.; GLADMAN, D. D.; IBANEZ, D.; TAGHAVI-ZADEH, S.; UROWITZ, M. B. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 Responder Index-50 enhances the ability of SLE Responder Index to identify responders in clinical trials. **J Rheumatol**. v. 38, n. 11, p. 2395-2399, 2011.

TRAUSTADOTTIR, K. H.; RAFNAR, B. O.; STEINSSON, K.; VALDIMARSSON, H.; ERLENDSSON, K. Participation of factor B in residual immune complex red cell binding activity observed in serum from a C2-deficient systemic lupus erythematosus patient may delay the appearance of clinical symptoms. **Arthritis Rheum.** v. 41, n. 3, p. 427-434, 1998.

TROUW, L. A.; HAISMA, E. M.; LEVARHT, E. W.; VAN DER WOUDE, D.; IOAN-FACSINAY, A.; DAHA, M. R.; HUIZINGA, T. W.; TOES, R. E. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies from rheumatoid arthritis patients activate complement via both the classical and alternative pathways. **Arthritis Rheum.** v. 60, n. 7, p. 1923-1931, 2009.

USTA, Y.; GURAKAN, F.; AKCOREN, Z.; OZEN, S. An overlap syndrome involving autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus in childhood. **World J Gastroenterol.** v. 13, n. 19, p. 2764-2767, 2007.

UTIYAMA, S. R.; SILVA KOTZE, L. M.; MESSIAS REASON, I. T. Complement factor B allotypes in the susceptibility and severity of coeliac disease in patients and relatives. **Int J Immunogenet.** v. 32, n. 5, p. 307-314, 2005.

UVA, L.; MIGUEL, D.; PINHEIRO, C.; FREITAS, J. P.; MARQUES GOMES, M.; FILIPE, P. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. **Autoimmune Dis.** v. 2012, n. p. 834291, 2012.

VERA-RECABARREN, M. A.; GARCIA-CARRASCO, M.; RAMOS-CASALS, M.; HERRERO, C. Cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 308 patients stratified by gender. **Clin Exp Dermatol.** v. 35, n. 7, p. 729-735, 2010.

VILA, L. M.; ALARCON, G. S.; MCGWIN, G., JR.; FRIEDMAN, A. W.; BAETHGE, B. A.; BASTIAN, H. M.; FESSLER, B. J.; REVEILLE, J. D. Early clinical manifestations, disease activity and damage of systemic lupus erythematosus among two distinct US Hispanic subpopulations. **Rheumatology (Oxford).** v. 43, n. 3, p. 358-363, 2004.

VOZMEDIANO, C.; RIVERA, F.; LOPEZ-GOMEZ, J. M.; HERNANDEZ, D. Risk factors for renal failure in patients with lupus nephritis: data from the spanish registry of glomerulonephritis. **Nephron Extra.** v. 2, n. 1, p. 269-277, 2012.

WALPORT, M. J. Complement. First of two parts. **N Engl J Med.** v. 344, n. 14, p. 1058-1066, 2001.

WANG, P. L.; LIOU, L. B.; DUNN, P. Development of rheumatoid arthritis in a patient with pernicious anemia: case report. **Chang Gung Med J.** v. 24, n. 2, p. 125-129, 2001.

WATANABE, H.; NOGUCHI, E.; SHIO, K.; IWADATE, H.; KOBAYASHI, H.; OHIRA, H. Usefulness of complement split product, Bb, as a clinical marker for disease activity of lupus nephritis. **Fukushima J Med Sci.** v. 52, n. 2, p. 103-109, 2006.

ZHANG, J.; JACOBI, A. M.; WANG, T.; BERLIN, R.; VOLPE, B. T.; DIAMOND, B. Polyreactive autoantibodies in systemic lupus erythematosus have pathogenic potential. **J Autoimmun.** v. 33, n. 3-4, p. 270-274, 2009.

ZHU, J.; WU, F.; HUANG, X. Age-related differences in the clinical characteristics of systemic lupus erythematosus in children. **Rheumatol Int.** v. 33, n. 1, p. 111-115, 2013.

ZITOUNI, M.; DAOUD, W.; KALLEL, M.; MAKNI, S. Systemic lupus erythematosus with celiac disease: a report of five cases. **Joint Bone Spine.** v. 71, n. 4, p. 344-346, 2004.

ZUBIRIA SALGADO, A.; HERRERA-DIAZ, C. Lupus nephritis: an overview of recent findings. **Autoimmune Dis.** v. 2012, n. p. 849684, 2012.

APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE 1 – DADOS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; NOME; GÊNERO; IDADE; IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA; TEMPO DE DURAÇÃO DA DOENÇA (EM MESES); FATOR B (BF) E ANTICORPOS ANTI-CÉLULA GÁSTRICA PARIETAL, ANTI-MITOCÔNDRIA, ANTI-MICROSSOMA DE FÍGADO E RIM, ANTI-MÚSCULO LISO E ANTI-ENDOMÍSIO

N	NOME	GÊNERO	IDADE	IID	TD	BF	CGP	AMA	LKM	AML	EMA-IgA
611	LSL	F	46	47	111		N	1:80	N	N	N
610	ANA	F	47	42	73	S	N	N	N	N	N
609	EMPC	F	53	40	171	F	N	N	N	N	N
608	LTB	F	55	41	168		N	N	N	N	N
607	EASS	F	43	34	108	S	N	N	N	N	N
606	AMRS	F	55	53	24	SF	N	N	N	N	N
605	AFA	F	38	27	147	S	N	N	N	N	N
604	LRS	F	20	20	14	S	N	N	N	N	N
603	LLPS	F	19	11	111	S	N	N	N	N	N
602	RM	F	50	38	144	F	N	N	N	N	N
600	FFC	F	28	23	48	SF	N	N	N	N	N
599	EOS	F	41	36	60	SF	N	N	N	N	N
598	ARM	F	49	43	72	S	N	N	N	N	N
597	VAOS	F	32	23	111	S	N	N	N	N	1:5
596	RMSR	F	40	37	51	S	N	N	N	N	1:5
595	ZB	F	44	33	135	SF	N	N	N	N	N
594	HPC	F	18	69	27	S	N	N	N	N	N
593	MJTM	F	64	53	147	SS07	N	N	N	N	N
592	KDK	F	29	28	127	SS05	N	N	N	N	N
591	BLA	F	54	47	99	SF	N	N	N	N	N

APÊNDICE 1 – DADOS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; NOME; GÊNERO; IDADE; IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA; TEMPO DE DURAÇÃO DA DOENÇA (EM MESES); FATOR B E ANTICORPOS ANTI-CÉLULA GÁSTRICA PARIETAL, ANTI-MITOCÔNDRIA, ANTI-MICROSSOMA DE FÍGADO E RIM, ANTI-MÚSCULO LISO E ANTI-ENDOMÍSIO

N	NOME	GÊNERO	IDADE	IID	TD	BF	CGP	AMA	LKM	AML	EMA-IgA
590	SMMB	F	50	38	132	SF	N	N	N	N	N
589	AJSS	F	57	56	24	SF	N	N	N	N	N
588	MAP	F	59	52	96	S	N	N	N	N	N
587	DGG	F	57	35	264	SS07	N	N	N	N	N
586	DAMR	F	36	29	84	S	N	N	N	N	N
585	MFM	F	27	27	24	S	N	N	N	N	N
584	MBM	F	51	38	156	S	N	N	N	N	N
583	LSR	F	54	43	132	S	1:80	N	N	N	N
582	RAR	F	25	19	72	S	N	N	N	N	N
581	JFWS	F	36	28	132	SS07	N	N	N	N	N
580	AFC	F	22	38	60	FS07	N	N	N	N	N
579	IJPR	F	52	41	135	F	N	N	N	N	N
578	IOS	F	48	43	63	SF	N	N	N	N	N
577	AVF	F	17	13	63	SS07	N	N	N	N	N
576	AFA	F	48	39	123	S	N	N	N	N	N
575	IN	F	34	13	267	S	N	N	N	N	N
574	MSSS	F	47	44	51	SF	N	N	N	N	N
573	ISR	F	46	40	87	S	N	N	N	N	N
572	BSME	F	21	20	135	S	N	N	N	N	N
571	TNM	F	47	43	56	SF	N	N	N	N	N
570	MCCC	F	53	37	195	SF	N	N	N	N	N

APÊNDICE 1 – DADOS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; NOME; GÊNERO; IDADE; IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA; TEMPO DE DURAÇÃO DA DOENÇA (EM MESES); FATOR B E ANTICORPOS ANTI-CÉLULA GÁSTRICA PARIETAL, ANTI-MITOCÔNDRIA, ANTI-MICROSSOMA DE FÍGADO E RIM, ANTI-MÚSCULO LISO E ANTI-ENDOMÍSIO

N	NOME	GÊNERO	IDADE	IID	TD	BF	CGP	AMA	LKM	AML	EMA-IgA
569	CNG	F	39	31	99	SF	N	N	N	N	1:2,5
568	ARS	F	38	30	96	S	N	N	N	N	N
567	EAA	F	44	24	240	S	N	N	N	N	N
566	SMPS	F	45	35	120	F	N	N	N	N	N
565	JMO	M	48	36	132	F	N	N	N	N	N
564	JF	M	29	21	108	S	N	N	N	N	N
563	NP	F	57	43	168	S	N	N	N	N	N
562	FLP	F	29	23	84	SF	N	N	N	N	N
561	RM	F	41	39	24	S	N	N	N	N	N
560	SRS	F	52	40	144	S	N	N	N	N	N
559	FCA	F	23	19	48	S	N	N	N	N	N
558	KAFS	F	19	14	72	SS07	N	N	N	N	1:2,5
557	TMCN	F	44	41	48	S	N	N	N	N	N
556	SRT	F	36	31	72	S	N	N	N	1:40	N
555	CRP	F	38	36	24	F	N	N	N	N	N
554	BGO	F	20	15	60	SF	N	N	N	N	N
553	TMCN	F	43	29	168	SF	N	N	N	N	N
552	EAS	F	46	32	171	SS07	N	N	N	N	N
551	SOPV	F	35	25	123	S	N	N	N	N	N
550	SFFR	F	30	27	36	SF	N	N	N	N	N
549	ARJ	F	37	36	15	S	N	N	N	N	N

APÊNDICE 1 – DADOS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; NOME; GÊNERO; IDADE; IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA; TEMPO DE DURAÇÃO DA DOENÇA (EM MESES) FATOR B E ANTICORPOS ANTI-CÉLULA GÁSTRICA PARIETAL, ANTI-MITOCÔNDRIA, ANTI-MICROSSOMA DE FÍGADO E RIM, ANTI-MÚSCULO LISO E ANTI-ENDOMÍSIO

N	NOME	GÊNERO	IDADE	IID	TD	BF	CGP	AMA	LKM	AML	EMA-IgA
548	SCS	F	24	22	27	SF	N	N	N	N	N
547	SSK	F	24	24	134	SF	N	N	N	N	N
546	GJNS	F	44	37	87	S	N	N	N	N	N
545	JCVD	F	23	18	69	S	N	N	N	N	N
544	EL	F	33	22	135	S	N	1:80	N	N	N
543	MASA	F	45	33	149	S	N	N	N	N	N
542	SA	F	20	20	15	SF	N	N	N	N	N
541	CSS	F	21	19	27	SS07	N	N	N	N	N
539	RAS	F	28	23	61	S	N	N	N	N	N
538	APOC	F	44	27	207	S	N	N	N	N	N
537	SCM	F	42	35	99	S	N	N	N	N	N
536	GV	F	26	15	147	SF	N	N	N	N	N
535	LTC	F	49	49	15	S	N	N	N	N	N
534	IMV	F	33	20	255	S	N	N	N	N	N
533	JAGM	F	33	27	87	S	N	N	N	N	1:10
532	MW	F	44	42	24	S	1:80	N	N	N	N
531	LHC	F	43	35	120	F	N	N	N	N	N
530	LCB	F	45	30	180	S	N	N	N	N	N
529	TVV	F	47	38	108	S	1:320	N	N	N	N
528	NRL	F	50	37	156	S	N	N	N	N	N
527	APC	F	52	41	132	SF	N	N	N	N	N

APÊNDICE 1 – DADOS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; NOME; GÊNERO; IDADE; IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA; TEMPO DE DURAÇÃO DA DOENÇA (EM MESES); FATOR B E ANTICORPOS ANTI-CÉLULA GÁSTRICA PARIETAL, ANTI-MITOCÔNDRIA, ANTI-MICROSSOMA DE FÍGADO E RIM, ANTI-MÚSCULO LISO E ANTI-ENDOMÍSIO

N	NOME	GÊNERO	IDADE	IID	TD	BF	CGP	AMA	LKM	AML	EMA-IgA
526	EL	F	28	21	84	S	N	N	N	N	N
525	JMF	F	40	21	132	SF	N	N	N	N	1:5
524	RRS	F	43	26	204	S	N	N	N	N	N
523	VSC	F	56	34	264	SF	N	N	N	N	N
522	FP	F	22	22	72	S	N	N	N	N	N
521	SA	F	30	21	123	SF1	N	N	N	1:40	N
520	MGR	F	46	33	171	SS07	N	N	N	N	N
519	LV	F	49	37	147	F	1:320	N	N	N	N
518	JEE	M	24	10	183	S	N	N	N	N	N
517	SMN	F	40	39	27	S	N	N	N	N	N
516	SAS	F	29	29	9	S	N	N	N	N	N
515	DSL	F	19	14	63	F	N	N	N	N	N
514	VGA	F	31	26	75	SS07	N	N	N	N	N
513	LA	F	54	39	183	SF	N	N	N	N	N
512	CS	F	44	31	231	S	N	N	N	N	N
511	APP	F	17	13	63	SS07	N	N	N	N	N
510	RMSX	F	57	46	147	S	N	N	N	N	N
509	MMF	F	62	23	483	SF	N	N	N	N	1:2,5
508	NFO	F	35	31	63	SF1	N	N	N	N	N
507	LMCP	F	51	42	114	SS07	N	N	N	N	N
506	RS	F	22	12	123	S	N	N	N	N	N

APÊNDICE 1 – DADOS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; NOME; GÊNERO; IDADE; IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA; TEMPO DE DURAÇÃO DA DOENÇA (EM MESES); FATOR B E ANTICORPOS ANTI-CÉLULA GÁSTRICA PARIETAL, ANTI-MITOCÔNDRIA, ANTI-MICROSSOMA DE FÍGADO E RIM, ANTI-MÚSCULO LISO E ANTI-ENDOMÍSIO

N	NOME	GÊNERO	IDADE	IID	TD	BF	CGP	AMA	LKM	AML	EMA- IgA
505	JGK	F	21	18	36	F	N	N	N	1:80	N
504	RST	F	45	37	96	F	N	N	N	N	N
503	GE	F	56	46	156	S	N	N	N	N	N
502	NB	F	63	50	156	S	N	N	N	N	1:5
501	RGR	F	38	37	12	SF	N	N	N	N	N
29	EAMB	F	45	39	72	SF	N	N	N	N	N
96	BCM	F	21	20	12	SS07	N	N	N	N	N
86	WS	M	17	9	94	SF	N	N	N	N	N
20	RFR	F	50	44	72	SF	N	N	N	N	N
54	EAMP	F	40			S	N	N	N	N	N
84	EPS	M	36	34	24	S	N	N	N	N	N
37	JNNSJ	F	30	29	12	S	N	N	N	N	N
59	VAP	M	38	35	36	SF	N	N	N	N	N
13	RFS	F	39	37	24	SF	1:320	N	N	N	N
41	DRO	F	26	24	24	S	N	N	N	N	N
83	TVS	F	40	38	24	F	N	N	N	N	N
65	MMS	F	44	42	24	SF	N	N	N	N	N
21	MCS	F	44	41	36	S	N	N	N	N	N
87	MIPOC	F	43	40	36	S	N	N	N	N	N
66	ACS	F	41	31	120	S	N	N	N	N	N

APÊNDICE 1 – DADOS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; NOME; GÊNERO; IDADE; IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA; TEMPO DE DURAÇÃO DA DOENÇA (EM MESES); FATOR B E ANTICORPOS ANTI-CÉLULA GÁSTRICA PARIETAL, ANTI-MITOCÔNDRIA, ANTI-MICROSSOMA DE FÍGADO E RIM, ANTI-MÚSCULO LISO E ANTI-ENDOMÍSIO

N	NOME	GÊNERO	IDADE	IID	TD	BF	CGP	AMA	LKM	AML	EMA-IgA
78	VPOC	F	36	25	132	F	N	N	N	N	N
48	RAS	M	21	16	60	S	N	N	N	N	N
18	ADSS	F	51	47	48	FF1	N	N	N	N	N
36	IR	F	59	41	206	S	N	N	N	N	N
25	JA	M	29	26	36	S	N	N	N	N	N
71	EB	F	22	19	36	F	N	N	N	N	N
27	MO	F	30	25	60	S	N	N	N	N	N
92	LLPS	F	19	9	120	S	N	N	N	N	N
77	MTM	F	67	62	60	S	N	N	N	N	N
16	NAVRS	F	41	36	60	SF	N	N	N	N	N
73	DR	F	49	46	36	S	N	N	N	N	N
9	RFS	F	38	35	36	S	N	N	N	N	N
91	BSR	F	19	14	60	F	N	N	N	N	N
58	ACS	F	27	22	60	S	N	N	N	N	N
90	GCO	F	29	24	60	S	N	N	N	N	N
47	SFRMB	F	46			S	N	N	N	N	N
12	IG	F	53	48	60	SF	N	N	N	N	N
55	GS	F	36	25	132	S	N	N	N	N	N
61	KPCS	F	22	17	60	S	N	N	N	N	N
7	DBW	F	40	37	36	S	N	N	N	N	N
14	JCV	M	21	14	84	SF	N	N	N	N	N

APÊNDICE 1 – DADOS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; NOME; GÊNERO; IDADE; IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA; TEMPO DE DURAÇÃO DA DOENÇA (EM MESES); FATOR B E ANTICORPOS ANTI-CÉLULA GÁSTRICA PARIETAL, ANTI-MITOCÔNDRIA, ANTI-MICROSSOMA DE FÍGADO E RIM, ANTI-MÚSCULO LISO E ANTI-ENDOMÍSIO

N	NOME	GÊNERO	IDADE	IID	TD	BF	CGP	AMA	LKM	AML	EMA-IgA
40	JWG	M	58	48	120	SF	N	N	N	1:40	1:2,5
70	RPLF	F	41	36	60	S	N	N	N	N	1:2,5
11	SRS	F	45	40	60	SF	N	N	N	N	N
30	XMHF	F	46	42	48	SF	N	N	N	N	N
51	AM	F	23	18	60	S	N	N	N	N	N
89	SP	F	31	26	60	F	N	N	N	N	N
49	JOC	F	30	25	60	S	N	N	N	N	N
74	CSO	F	30	23	84	S	N	N	N	N	N
52	MAS	F	21	16	60	SF	N	N	N	N	N
80	RAR	M	22	11	132	S	N	N	N	N	N
31	NKG	F	44	35	108	S	N	N	N	N	N
28	AR	M	56	50	72	F	N	N	N	N	N
43	LASM	F	44	38	72	S	N	N	N	N	N
85	MK	M	29	22	84	S	N	N	N	N	N
42	RPG	F	45	40	60	S	N	N	N	N	N
60	DP	F	43	36	84	S	N	N	N	N	N
68	ALC	F	55	34	252	SF	N	N	N	N	N
97	LPC	F	37	30	74	S	N	N	N	1:160	N
81	ZPR	F	45	40	60	S	N	N	N	N	N
46	OSM	F	31	24	84	S	N	N	N	N	N
57	DLB	F	29	17	144	S	N	N	N	N	N

APÊNDICE 1 – DADOS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; NOME; GÊNERO; IDADE; IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA; TEMPO DE DURAÇÃO DA DOENÇA (EM MESES); FATOR B E ANTICORPOS ANTI-CÉLULA GÁSTRICA PARIETAL, ANTI-MITOCÔNDRIA, ANTI-MICROSSOMA DE FÍGADO E RIM, ANTI-MÚSCULO LISO E ANTI-ENDOMÍSIO

N	NOME	GÊNERO	IDADE	IID	TD	BF	CGP	AMA	LKM	AML	EMA-IgA
45	FT	F	24	17	84	S	N	N	N	N	N
33	ERMO	F	38	32	72	FF1	N	N	N	N	N
22	RMSX	F	57	46	132	S	N	N	N	N	N
6	MSM	F	35	29	72	S	N	N	N	N	1:5
94	JMS	F	46	37	108	S	N	N	N	N	N
99	MDGS	F	26	16	120	S	N	N	N	N	N
64	VR	F	45	37	96	S	N	N	N	1:40	N
95	RJ	F	40	12	336	S	N	N	N	1:40	N
15	RAS	F	47	34	148	SF	N	N	N	N	N
32	SMB	F	42	31	132	S	N	N	N	N	N
56	MMCC	F	37	25	144	S	N	1:40	N	N	N
24	MSS	F	44	33	132	SF	N	N	N	1:160	N
100	AFA	F	38	26	144	S	N	N	N	N	N
53	CAO	F	48	41	84	SF1	1:320	N	N	N	N
35	NNG	F	46	36	120	S	N	N	N	N	N
23	LFF	F	58	48	120	SF	N	N	N	N	N
39	MAS	F	45	33	144	S	N	N	N	N	N
26	AF	M	28	17	132	SS07	N	N	N	N	N
8	ERS	F	32	20	144		1:80	N	N	N	N
19	MFVO	F	45	32	148	S	N	N	N	N	N
50	JPPB	F	43	35	120	SF1	N	N	N	N	N

APÊNDICE 1 – DADOS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; NOME; GÊNERO; IDADE; IDADE DE INÍCIO DA DOENÇA; TEMPO DE DURAÇÃO DA DOENÇA(EM MESES; FATOR B E ANTICORPOS ANTI-CÉLULA GÁSTRICA PARIETAL, ANTI-MITOCÔNDRIA, ANTI-MICROSSOMA DE FÍGADO E RIM, ANTI-MÚSCULO LISO E ANTI-ENDOMÍCIO

N	NOME	GÊNERO	IDADE	IID	TD	BF	CGP	AMA	LKM	AML	EMA-IgA
38	VI	F	31	18	148	SF	N	N	N	N	N
98	DCSR	F	34	27	84	S	N	N	N	N	N
79	ILP	F	57	45	144	SF	N	N	N	N	N
76	CAZB	F	36	28	96	SF	N	N	N	N	N
72	LKS	F	55	45	120	S	N	N	N	N	N
82	PRMS	F	28	20	96	S	N	N	N	N	N
62	SMZP	F	45	32	146	SF	N	N	N	N	N

NOTAS: N = número

IID = idade de início de doença

TDD = tempo de duração da doença (em meses)

BF = fator B

CGP = anticorpo anti-célula gástrica parietal

AML = anticorpo anti-músculo liso

LKM = anticorpo anti-microssoma de fígado e rim

AMA = anticorpo anti-mitocôndria

EmA-IgA = anticorpo anti-endomísio

N = negativo

F = feminino

M = masculino

POS= positivo

APÊNDICE 2 – DADOS CLÍNICOS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; LESÃO DISCÓIDE; ARTRITE; FOTOSSENSIBILIDADE; RASH MALAR; ULCERA; ALOPÉCIA; RAYNAUD; PSICOSE LÚPICA; CONVULSÃO; SEROSITE; RIM; LEUCOPENIA; PLAQUETOPENIA

N	L. Disc	Artrite	Foto	Rash Malar	Úlcera Oral	Alopécia	Raynaud	Psicose	Convulsão	Serosite	Rim	Leucop	Plaq
611	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0
610	0	ALGIA	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1
609	0	1M	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
608	0	ALGIA	1	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0
607	0	1M	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
606	0	1AD	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
605	0	ALGIA	0	1	0	1	1	0	0	1	4	0	0
604		XX	1	0	0	0	XX	0		0	XX	0	0
603	1	1M	1	0	0	0	1	0	0	0	4	0	0
602	0	1AD	1	1	1	1	0	0	0	0	5	0	0
600	0	1AD	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
599	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	N	0	0
598	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
597	0	1AD	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
596	0	1M	1	0	1	1	1	0	0	1	3	0	0
595	0	ALGIA	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0
594	0	1M		0		1		0	0	1	5	0	0
593	0	0	1	0	1	0		0	0	0	0	0	0
592	0	1AD	1	1	0	1	1	0	0	0	5	0	0
591	0	ALGIA	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
590	0	1M	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
589	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	N	0	0
588	0	ALGIA	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1
587	1	1AD	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0

APÊNDICE 2 – DADOS CLÍNICOS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; LESÃO DISCÓIDE; ARTRITE; FOTOSSENSIBILIDADE; RASH MALAR; ULCERA; ALOPÉCIA; RAYNAUD; PSICOSE LÚPICA; CONVULSÃO; SEROSITE; RIM; LEUCOPENIA; PLAQUETOPENIA

N	L. Disc	Artrite	Foto	Rash Malar	Úlcera Oral	Alopécia	Raynaud	Psicose	Convulsão	Serosite	Rim	Leucop	Plaq
586	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	4	0	0
585	0	1AD	1	1	1	0	1	0	0	0	N	1	0
584	0	1AD	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
583	0	ALGIA	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0
582	0	1AD	0	0	1	1	0	0	1	0	6- diálise	1	1
581	0	1AD	1	1	1	1	1	0	0	1	4	0	0
580	0	1M	0	0	1	0	1	0	0	0	4	0	1
579	0	ALGIA	1	0	0	1	1	0	0	0	5	1	1
578	0	ALGIA	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
577	0	1AD	1	1	1	1	0	0	0	0	4	1	0
576	0	1AD	1	1	0	0	0	0	0	0	N	0	0
575	0	1M	1	1	0	0	0	1		0	N	0	0
574	0	1AD/S	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
573	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0
572	0	1AD	1	0	1	1		0	0	0	0	1	0
571	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	3	0	1
570	0	ALGIA	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
569	0	1M	1	1	0	0	0	0	0	0	5	0	0
568	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1
567	1	1AD	1	1	1	1	1	0	0	0	4	0	0
566	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1
565	1	ALGIAS	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
564	0	ALGIA	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0

APÊNDICE 2 – DADOS CLÍNICOS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; LESÃO DISCÓIDE; ARTRITE; FOTOSSENSIBILIDADE; RASH MALAR; ULCERA; ALOPÉCIA; RAYNAUD; PSICOSE LÚPICA; CONVULSÃO; SEROSITE; RIM; LEUCOPENIA; PLAQUETOPENIA

N	L. Disc	Artrite	Foto	Rash Malar	Úlcera Oral	Alopécia	Raynaud	Psicose	Convulsão	Serosite	Rim	Leucop	Plaq
563	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
562	0	1AD	1	1	1	1	0	0	0	0	4	0	0
561	0	1,AD	0	0	0	1	0	0	1	0	3	1	0
560	0	ALGIA	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
559	0	1AD	1	1	0	1	0	0	0	1	5	0	0
558	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
557	1	1M	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
556	0	1AD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
555	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0
554	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	2	1	0
553	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	5	1	0
552	0	ALGIA	0	0	0	0	0	0	0	0	6-transplante	0	1
551	0	ALGIAS	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1
550	0	1AD	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
549	0	1AD	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
548	1	1AD	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
547	0	1M	1	0		0	1	0	0	0	0	0	0
546		ALGIA	1	1	0	0	1	1	0	0	3	1	0
545	0	1AD	0	0	0	1	1	0	0	0	N	0	0
544	0	1 (N/D)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
543	0	1M	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
542	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0

APÊNDICE 2 – DADOS CLÍNICOS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; LESÃO DISCÓIDE; ARTRITE; FOTOSSENSIBILIDADE; RASH MALAR; ULCERA; ALOPÉCIA; RAYNAUD; PSICOSE LÚPICA; CONVULSÃO; SEROSITE; RIM; LEUCOPENIA; PLAQUETOPENIA

N	L. Disc	Artrite	Foto	Rash Malar	Úlcera Oral	Alopécia	Raynaud	Psicose	Convulsão	Serosite	Rim	Leucop	Plaq
542	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0
541	0	1M	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1
539	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	4	0	0
538	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
537	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
536	0	1M	1	1	0	0	0	0	0	0	4	1	1
535	0	0		0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
534	0	1AD/jaccoud	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
533	0	1AD	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0
532	0	0	1	1	1	0		1	1	0	0	1	0
531	0	1M	1	1	1	0	0	0	0	1	4	0	0
530	0	ALGIA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
529	0	1AD	1	0	1	1	0	0	0	0	N	1	0
528	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
527	0	ALGIA	1	0	0	1	0	0	0	0	6- diálise	0	0
526	0	1M	0	0	1	0	0	0	0	0	3	0	0
525	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
524	1	1AD	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1
523	1	1AD	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0
522	0	1M	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
521	0	1AD	1	0	1	1	1	0	0	1	4	0	0

APÊNDICE 2 – DADOS CLÍNICOS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; LESÃO DISCÓIDE; ARTRITE; FOTOSSENSIBILIDADE; RASH MALAR; ULCERA; ALOPÉCIA; RAYNAUD; PSICOSE LÚPICA; CONVULSÃO; SEROSITE; RIM; LEUCOPENIA; PLAQUETOPENIA

N	L. Disc	Artrite	Foto	Rash Malar	Úlcera Oral	Alopécia	Raynaud	Psicose	Convulsão	Serosite	Rim	Leucop	Plaq
520	0	1M	1	0	1	1	1	0	0	0	3	0	0
519	0	1M	0	1	0	1	0	0	0	0	3	0	0
518	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6,diálise	0	0
517		1	XX	0	0	0	XX	XX		0	N	0	0
516	0	1AD	1	1	0	1	0	0	0	0	5	0	0
515	0	1AD	0	0	0	1	0	0	0	1	6, transplante	0	0
514	0	1AD	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0
513	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
512	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	5	0	1
511	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
510	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
509	1	ALGIA	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0
508	0	1AD	1	0	0	1	1	0	0	0	2	0	0
507	0	1AD	1	0	0	0	1P	0	0	1	0	0	0
506	0	1AD	0	1	1	1	1	0	0	0	4	0	1
505	0	1AD	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
504	0	1AD	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0
503	0	ALGIA	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
502	1	1AD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
501	0	1AD	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
29	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1
96	0	1M	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
86	0	1AD	0	0	0	0	1	0	0	0	5		

APÊNDICE 2 – DADOS CLÍNICOS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; LESÃO DISCÓIDE; ARTRITE; FOTOSSENSIBILIDADE; RASH MALAR; ULCERA; ALOPÉCIA; RAYNAUD; PSICOSE LÚPICA; CONVULSÃO; SEROSITE; RIM; LEUCOPENIA; PLAQUETOPENIA

N	L. Disc	Artrite	Foto	Rash Malar	Úlcera Oral	Alopécia	Raynaud	Psicose	Convulsão	Serosite	Rim	Leucop	Plaq
20	0	1AD	1		0		1	0	0	0	0	1	
54	1	1M	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
84	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0
37	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
59	0	0		0			1	0	0	1	3	1	0
13	0	1AD	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
41	1	1M	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
83	0	1AD	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
65	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0
21	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	3	0	0
87	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
66	0	1AD	0	0	1	1	0	0	0	0	3	0	0
78	0	1AD	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
48	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	4	1	1
18	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
36	0	1M	1		1	1	1	0	0	0	6	0	0
25	0	1M	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0
71	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	3	0	1
27	0	1AD	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
92	1	1M	1	0	0	1	1	0	0	0	4	0	0
77	0	1AD JACCOUD	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0
16	0	1M	1	1	1	1	1	0	0	0	5	0	0
73	0	1AD	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0

APÊNDICE 2 – DADOS CLÍNICOS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; LESÃO DISCÓIDE; ARTRITE; FOTOSSENSIBILIDADE; RASH MALAR; ULCERA; ALOPÉCIA; RAYNAUD; PSICOSE LÚPICA; CONVULSÃO; SEROSITE; RIM; LEUCOPENIA; PLAQUETOPENIA

N	L. Disc	Artrite	Foto	Rash Malar	Ulcera Oral	Alopécia	Raynaud	Psicose	Convulsão	Serosite	Rim	Leucop	Plaq
91	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	1
58	1	1M	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
90	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	4	0	0
47	0	1AD JACCOUD	0	0	0	0	1	0	0	1	5	0	0
12	0	1AD	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1
55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
61	0	1M	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1
7	0	1M	0	0	1	1	0	0	0	1	4	0	0
14	0	1AD	1	1	1	0	0	0	0	0	4	0	0
40	1	1AD	1	0	0	0	1	0	0	0	4	0	1
70	0	1AD	0	0	1		0	0	0	1	5	0	0
11	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1
30	0	ALGIA	1	1	1	1	1	0	0	0	4	0	0
51	0	1AD	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1
89	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	6	0	
49	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0
74	0	1AD JACCOUD	0	0	1	0	0	1	1	1	3	1	0
52	0	1M	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0
80	0	1AD	1	1	0	0	1	1	0	1	5	1	0
31	0	1AD	1	1	1	1	0	0	0	0	3	0	0
28	0	ALGIA	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
43	1	ALGIA	1	1	0	0	1	0	0	1	5	1	0

APÊNDICE 2 – DADOS CLÍNICOS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; LESÃO DISCÓIDE; ARTRITE; FOTOSSENSIBILIDADE; RASH MALAR; ULCERA; ALOPÉCIA; RAYNAUD; PSICOSE LÚPICA; CONVULSÃO; SEROSITE; RIM; LEUCOPENIA; PLAQUETOPENIA

N	L. Disc	Artrite	Foto	Rash Malar	Úlcera Oral	Alopécia	Raynaud	Psicose	Convulsão	Serosite	Rim	Leucop	Plaq
85	1	1M	0	0	0	0	1	0	1	0	4	0	0
42	0	1AD	1	1	1	0		0	0	0	0	0	0
60	0	1AD JACCOUD	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
68	0	1M	1	1	0	0	0	0	0	0	6TX	0	0
97	0	1!AD	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
81	0	ALGIA	0	0	0	1	1	0	0	0	3	1	1
46	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	4	0	0
57	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	4	0	1
45	0	1AD	1	1	1	1	1	0	0	0	4	0	1
33	0	1AD	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
22	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
6	1	1AD	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
94	0	ALGIA	0	0	1	0	1	0	0	0	5	0	0
99	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	4	1	1
64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1
95	0	ALGIA	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
15	0	1AD	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1
32	0	1AD JACCOUD	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0
56	0	1AD	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
24	0	1AD	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0
100	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	4	0	0
53	0	ALGIA	0	0	1	1	0	0	0	0	4	1	0

APÊNDICE 2 – DADOS CLÍNICOS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; LESÃO DISCÓIDE; ARTRITE; FOTOSSENSIBILIDADE; RASH MALAR; ULCERA; ALOPÉCIA; RAYNAUD; PSICOSE LÚPICA; CONVULSÃO; SEROSITE; RIM; LEUCOPENIA; PLAQUETOPENIA

N	L. Disc	Artrite	Foto	Rash Malar	Úlcera Oral	Alopécia	Raynaud	Psicose	Convulsão	Serosite	Rim	Leucop	Plaq
35	0	ALGIA	0	0	1	1	0	0	0	1	2	0	1
23	0	1AD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
39	0	1M	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0
8	0	1AD	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	1
19	0	ALGIA	1	1	0	1	1	0	0	0	2	0	0
50	0	ALGIA	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1
38	0	ALGIA	1	1	1	1	0	0	0	0	4	1	1
98	0	1AS	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
79	0	ALGIA	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
76	0	1AD	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
72	0	1AD	1	1	0	0	1	0	0	0	2b	0	0
82	1	1AD	1	1	0	1	0	0	0	0	5	1	0
62	0	1AD	1	1	0	1	0	0	0	0	4	1	0

NOTAS: N = número

L. Disc = lesão discoide

Artrite= ALGIA - mialgia; AD - aditiva; S- simétrica; M - migratória

Foto = fotossensibilidade

R. malar = rash malar

Rim= glomerulonefrite (2 a 6= grau da lesão renal)

Leucop = leucopenia

Plaq = plaquetopenia

0 = ausência

1 = presença

APÊNDICE 3 – DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; LINFOPENIA; ANEMIA HEMOLÍTICA; TIREOIDE; SLEDAI; FAN; ANTI-DNA; ANTI-RO; ANTI-LA; ANTI-SM; ANTI-RNP; ANTI-ACI IgG; ANTI-ACI IgM; LAC

N	Linf	A. Hem	Tireoide	SLEDAI	FAN	Anti DNA	Ro	La	SM	RNP	aCI IgG	aCI IgM	LAC
611	0	0	0		1	0	1	1	1	0	0	0	
610	0	0	TIREOIDE		1	0	1	0	0	0	1	0	0
609	0	0	0	4	1	0	1	0	0		0	0	0
608	0	0	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0
607	0	0	0	0	1	0	1	1		0	0	0	0
606	0	0	HIPO	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
605	0	0	0	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0
604		XX	XX	8	XX	XX							
603	0	0	0	8	1	1	1	0	1	1	0	0	0
602	1	0	HIPO	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
600	0	0	HIPO	2	1	0	1	1	1	1	0	0	0
599		0	1	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0
598	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
597	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
596	1	0	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	1
595	0	0	HIPO	4	1	1	0	0	0		0	0	0
594	0	0		14	1	1	0	0	0	0	0	0	0
593	0	1	HIPO		1	0	0	0	1	1	1	1	1
592	0	0	0	6	1	0	0	0	0	0	0	0	
591	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
590	1	0	0		1	0	0	0	0	0	0	0	0
589	1	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0
588	0	0	HIPO		1	0	0	0	0	0	0	0	0
587	0	0	0		1	1	0	0	1	0	1	1	0
586	0	0	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0	1
585	0	0		2	1	0	1	1	1	0	0	0	0

APÊNDICE 3 – DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; LINFOPENIA; ANEMIA HEMOLÍTICA; TIREOIDE; SLEDAI; FAN; ANTI-DNA; ANTI-RO; ANTI-LA; ANTI-SM; ANTI-RNP; ANTI-ACI IgG; ANTI-ACI IgM; LAC

N	Linf	A. Hem	Tireoide	SLEDAI	FAN	Anti DNA	Ro	La	SM	RNP	aCI IgG	aCI IgM	LAC
584	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
583	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0
582	1	0	0		1	0	0	0	1	1	0	1	1
581	0	0	0		1	0	0	0	1	1	1	1	0
580	0	0	0		1	0	0	0	0	0	0	0	0
579	0	0	HIPO	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
578	0	0	HIPO	6	1	0	0	0	0	0	1	1	0
577	0	0	0	15	1	1	0	0	0	0	0	0	0
576		1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
575		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
574	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0
573	0	0	HIPO	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0
572	0	0	0	14	1	1	0	0	0	0		0	0
571	0	0	0	4	1	0	0	0	1	1	0	0	0
570	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
569	0	0	HIPO	14	1	0	1	1	0	0	0	0	0
568	0	1	0	2	1	1	0	0	1	1	0	0	0
567	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1	1	1	0
566	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
565	0	0	0		1	0	0	0	0	0	0	0	
564	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0
563	0	0	0	16	1	0	1	1	0	0	0	0	
562	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
561	0	0	0	4	1	0	0	0	0			0	0
560	0	0	0	12	1	0	1	1	0	0	0	0	0
559	0	0	0	14	1	1	0	0	0	0	0	0	0

APÊNDICE 3 – DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; LINFOPENIA; ANEMIA HEMOLÍTICA; TIREOIDE; SLEDAI; FAN; ANTI-DNA; ANTI-RO; ANTI-LA; ANTI-SM; ANTI-RNP; ANTI-ACI IgG; ANTI-ACI IgM; LAC

N	Linf	A. Hem	Tireoide	SLEDAI	FAN	Anti DNA	Ro	La	SM	RNP	aCI IgG	aCI IgM	LAC
558	0	0		2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
557	0	0	0	2	1	0	0	0	0		0	0	0
556	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
555	1	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
554	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
553	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
552	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
551	0	0	0	2	1	0	1	1	0	0	0	0	0
550		0	0	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0
549	0	0	HIPO	6	1	0	0	0	1	1	0	0	0
548	0	0	0	2	1	0	1	1		0	0	0	0
547	0	0	HIPO	8	1	0	0	0	1	1	0	0	0
546	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
545	0	0	HIPO	5	1	0	0	0	0	0	0	0	1
544	0	0	0	4	1	1	1	1	0	0	0	0	
543	1	0	HIPO	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
542	1	0	0	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0
541	0	0	0	0	1	1	1	1			0	0	0
539	1	0	HIPO	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
538	0	0	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0
537	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
536		1	0	8	1	0	0	0	0		1	1	1
535	0	0	0	2	1	0	1	1	1	1	1	2	0
534	1	0	HIPO	0	1	1	1	0		0	1	0	0
533	0	0	HIPO	2	1	0	0	0	1	1	0	0	0
532	0	0	HIPO	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0

APÊNDICE 3 – DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; LINFOPENIA; ANEMIA HEMOLÍTICA; TIREOIDE; SLEDAI; FAN; ANTI-DNA; ANTI-RO; ANTI-LA; ANTI-SM; ANTI-RNP; ANTI-ACI IgG; ANTI-ACI IgM; LAC

N	Linf	A. Hem	Tireoide	SLEDAI	FAN	Anti DNA	Ro	La	SM	RNP	aCI IgG	aCI IgM	LAC
531		0	0		1	0	0	0	0	0	0	0	0
530	0	0	HIPO	0	1	0	0	0	0		0	0	
529	0	0	HIPO	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
528	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
527	0	0		0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
526	0	0	0		1	1	0	0	0	0	0	0	0
525	0	0	0	12	1	0	0	0	0	0	1	1	0
524	0	0	0	12	1	0	0	0	0	0	0	1	0
523	0	0	HIPO	2	1	0	1	1	0	0	0	0	0
522		0	0	4	1	1	0	0	0	0	0	1	0
521	0	0	0	6	1	1	0	0	0	0	0	0	0
520	0	0	HIPO	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
519	1	0	HIPO	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0
518	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
517		0	0	4	1	1			1	1	0	0	
516	0	0	HIPO		0	0	0	0	0	0	0	0	0
515	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0
514	1	0	0	4	1	0	0	0	1	1	0	0	0
513	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
512	1	0	HIPO	10	1	0	1	0	0	1	1	0	0
511	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
510	0	0	0	0	1	0	0	0	1		0	0	1
509	1	0	HIPO	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
508	0	0	HIPER	18	1	0	0	0	0	0	0	1	0
507	0	0	HIPO	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
506	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0

APÊNDICE 3 – DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; LINFOPENIA; ANEMIA HEMOLÍTICA; TIREOIDE; SLEDAI; FAN; ANTI-DNA; ANTI-RO; ANTI-LA; ANTI-SM; ANTI-RNP; ANTI-ACI IgG; ANTI-ACI IgM; LAC

N	Linf	A. Hem	Tireoide	SLEDAI	FAN	Anti DNA	Ro	La	SM	RNP	aCI IgG	aCI IgM	LAC
505	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1
504	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
503	0	0	0		1	0	0	0	0	0	0	0	0
502	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
501	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
29	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
96	1	0	0	4	1	1	0	0	0	0	1	1	0
86				7	1	0	0	0	0	1	0	0	
20	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
54		0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0
84	0	0	0	2	1	1	0	0	1	0	0	0	0
37	0	0	0	6	1	1	0	0	0	0	0	0	
59	0	0	0	4	1	1	1	1	0	0	0	0	
13	0	0		8	1	1	0	0	0	0	0	1	0
41	0	0	0	2	1	1	0	0	1	1	0	0	0
83	0	0	HIPO	8	1	1	0	0	1	1	0	0	0
65	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	HIPO	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
87	1	0	0	3	1	0	1	1	0	0	1	0	0
66	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
78	0	0	HIPO	4	1	1	1	0	0	1	0	0	0
48	1	0		0	1	1	1	1	1	1	1	1	0
18	0	0	HIPO	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0
36		0	HIPO	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
25	1	0	0	8	1	0	1	1	0	1	0	0	1
71	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	1

APÊNDICE 3 – DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; LINFOPENIA; ANEMIA HEMOLÍTICA; TIREOIDE; SLEDAI; FAN; ANTI-DNA; ANTI-RO; ANTI-LA; ANTI-SM; ANTI-RNP; ANTI-ACI IgG; ANTI-ACI IgM; LAC

N	Linf	A. Hem	Tireoide	SLEDAI	FAN	Anti DNA	Ro	La	SM	RNP	aCI IgG	aCI IgM	LAC
27	0	0		0	1	1	0	0	0	0	1	0	0
92				0	1	1	1	0	1	1	0	0	0
77	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
73	0	0	HIPO	2	1	1	0	0	0	0	1	1	1
9	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
91	0	1	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
58	0	0	0	6	1	0	0	0	1	1	0	0	0
90	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
47	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
12		0	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0
55	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
61	0	0	HIPO	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	3	1	1	1	1	1	0	0	0	0
14	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
40	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
70	0	0	HIPO	2	1	1	1	0	1	1	0	0	0
11	0	0	0	3	1	0	1	0	1	1	0	0	0
30	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0
51	0	0	0	8	1	1	0	1	0	0	0	0	0
89	0	0	HIPO	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0
49	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1
74	0	0	HIPO	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0
52	1	0	0	8	1	0	1	1	1	0	0	0	0
80	1	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0
31	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0

APÊNDICE 3 – DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; LINFOPENIA; ANEMIA HEMOLÍTICA; TIREOIDE; SLEDAI; FAN; ANTI-DNA; ANTI-RO; ANTI-LA; ANTI-SM; ANTI-RNP; ANTI-ACI IgG; ANTI-ACI IgM; LAC

N	Linf	A. Hem	Tireoide	SLEDAI	FAN	Anti DNA	Ro	La	SM	RNP	aCI IgG	aCI IgM	LAC
28	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0
43	1	9	HIPO	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
85	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
42	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
60	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
68	1	0	HIPO	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
97	0	0	HIPO	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0
81	0	0	HIPO	2	1	1	1	1	0	0	1	0	0
46	0	0	0	16	1	0	0	0	0	0	0	0	0
57	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
45	0	0	0	12	1	0	1	0	1		0	0	0
33	0	0	0	6	1	0	1	1	1	0	0	0	
22	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	1
6	1	0	0	5	1	0	0	0	1	1	1	1	1
94	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
99	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
64	0	0	0	10	1	0	1	0	0	1	0	0	
95	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
15	1	0	0	2	1	0	1	1	0	1	0	0	0
32	0	0	0	3	1	1	0	0	0	1	1	1	1
56	0	0	0	6	1	0	0		0	0	0	1	1
24	0	0	HIPO	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0
100	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
53	0	0	0	6	1	0	0	0	0	0	1	0	0
35	1	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	1	0
23	0	0	HIPO	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0

APÊNDICE 3 – DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS REFERENTES AOS PACIENTES: NÚMERO; LINFOPENIA; ANEMIA HEMOLÍTICA; TIREOIDE; SLEDAI; FAN; ANTI-DNA; ANTI-RO; ANTI-LA; ANTI-SM; ANTI-RNP; ANTI-ACI IgG; ANTI-ACI IgM; LAC

N	Linf	A. Hem	Tireoide	SLEDAI	FAN	Anti DNA	Ro	La	SM	RNP	aCI IgG	aCI IgM	LAC
39	1	0	HIPO	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
26	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	
8	0	1	0	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0
19	0	0	0	2	1	0	0	0	0		1	0	0
50	1	0	HIPO	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0
38	1	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
98	0	0	0	2	1	0	0	0	0		1	0	1
79	0	0	HIPO	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
76	1	1	HIPO		1	0	0	0	1	0	0	0	0
72	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0
82	0	0	0	8	1	0	1	0	1	1	0	0	0
62	0	0	0	8	1	0	1	1	1	1	0	0	0

NOTAS:

N = número

Linf = linfopenia

A. Hem = anemia hemolítica

Tireoide= (HIPO: hipotireoidismo; HIPER: hipertireoidismo)

FAN = anticorpo antinuclear

Ro= anticorpo anti-Ro; La= anticorpo anti-La

SM= anticorpo anti-SM; RNP= anticorpo anti-RNP

aCI IgG= anticorpo anti-cardiolipina classe IgG; aCI IgM= anticorpo anti-cardiolipina classe IgM

LAC= anticorpo anti-coagulante lúpico

APÊNDICE 4 – DADOS REFERENTES AOS CONTROLES: NÚMERO; NOME; GÊNERO; IDADE; FATOR B (BF); CGP; AML; LKM; AMA; EmA-IgA

NÚMERO	NOME	GÊNERO	IDADE	BF	CGP	AML	LKM	AMA	EMA-IgA
2	RK	F	26	S	N	N	N	N	N
4	RR	F	38	SF	N	N	N	N	N
5	TK	F	40	SF	N	N	N	N	N
6	RFP	F	23	SF	N	N	N	N	N
7	RS	F	30	SF	N	N	N	N	N
8	RW	F	31	S	N	N	N	N	N
9	LPE	F	39	S	N	N	N	N	N
11	SEM	F	33	SF	N	N	N	N	N
16	CNK	F	27	S	N	N	N	N	N
19	LMM	F	28	F	N	N	N	N	N
20	AS	F	27	S	N	N	N	N	N
21	VG	F	24	SF	N	N	N	N	N
23	TMSF	F	26	S	N	N	N	N	N
24	OS	F	26	SF	N	N	N	N	N
25	LPE	F	33	SF1	N	N	N	N	N
26	TP	F	51	F	N	N	N	N	N
27	DLN	F	56	S	N	N	N	N	N
29	AFM	F	30	S	N	N	N	N	N
31	MGG	F	42	S	N	N	N	N	N
32	CK	F	34	S	N	N	N	N	N
35	RTSG	F	37	F	N	N	N	N	N
37	EOC	F	26	SF	N	N	N	N	N
39	MG	F	30	S	N	N	N	N	N

APÊNDICE 4 – DADOS REFERENTES AOS CONTROLES: NÚMERO; NOME; GÊNERO; IDADE; FATOR B (BF); CGP; AML; LKM; AMA; EmA-IgA

NÚMERO	NOME	GÊNERO	IDADE	BF	CGP	AML	LKM	AMA	EMA-IgA
40	MMS	F	29	S	N	N	N	N	N
41	GPFB	F	36	SF1	N	N	N	N	N
42	ALV	F	28	S	N	N	N	N	N
43	AS	F	28	S	N	N	N	N	N
44	LO	F	31	SF	N	N	N	N	N
45	SBIA	F	32	SF	N	N	N	N	N
46	CS	F	26	S	N	N	N	N	N
49	RIIC	F	41	SS07	N	N	N	N	N
50	STH	F	45	SF	N	N	N	N	N
51	CTK	F	40	SF	N	N	N	N	N
53	IASN	F	34	S	N	N	N	N	N
54	KRM	F	24	SF	N	N	N	N	N
56	MV	F	24	SF	N	N	N	N	N
65	AFC	F	56	FS07	N	N	N	N	N
66	ASAS	F	64	S	N	N	N	N	N
67	JC	F	65	S	N	N	N	N	N
68	AMG	F	71	S	N	POS 1:40	N	N	N
17 / 117	**	F	45	S	N	N	N	N	N
2 / 102	**	F	42	S	N	N	N	N	N
20 / 120	**	F	78	S	N	N	N	N	N
22 / 122	**	F	41	S	N	N	N	N	N
26 / 126	**	F	61	F	N	N	N	N	N
27 / 127	**	F	41	SF	N	N	N	N	N
28 / 128	**	F	63	S	N	N	N	N	N

APÊNDICE 4 – DADOS REFERENTES AOS CONTROLES: NÚMERO; NOME; GÊNERO; IDADE; FATOR B (BF); CGP; AML; LKM; AMA; EmA-IgA

NÚMERO	NOME	GÊNERO	IDADE	BF	CGP	AML	LKM	AMA	EMA-IgA
33 / 133	**	F	49	S	N	N	N	N	N
34 / 134	**	F	50	SF	N	N	N	N	N
37 / 137	**	F	55	SF	N	N	N	N	N
39 / 139	**	F	50	S	N	N	N	N	N
40 / 140	**	F	51	S	N	N	N	N	N
42 / 142	**	F	68	FF1	N	N	N	N	N
44 / 144	**	F	60	SS07	N	N	N	N	N
46 / 146	**	F	40	S	N	N	N	N	N
50 / 150	**	F	49	SF	N	N	N	N	N
51 / 151	**	F	40	SS07	N	N	N	N	N
54 / 154	**	F	52	S	N	N	N	N	N
55 / 155	**	F	51	S	N	N	N	N	N
59 / 159	**	F	59	S	N	N	N	N	N
001V	PFS	F	72	SF	N	N	N	N	N
002V	IL	F	52	SF	N	N	N	N	N
004V	LMRP	F	54	S	N	N	N	N	N
006V	NSG	F	53	S	N	N	N	N	N
007V	RASP	F	80	S	N	N	N	N	N
008V	ESB	F	56	SF	N	N	N	N	N
010V	ETC	F	69	S	N	N	N	N	N
011V	CMA	F	58	SF	N	N	N	N	N
012V	EG	F	81	S	N	N	N	N	N
014V	MVO	F	61	S	N	N	N	N	N
03.08.43	JNS	F	62		N	N	N	N	N

APÊNDICE 4 – DADOS REFERENTES AOS CONTROLES: NÚMERO; NOME; GÊNERO; IDADE; FATOR B (BF); CGP; AML; LKM; AMA; EmA-IgA

NÚMERO	NOME	GÊNERO	IDADE	BF	CGP	AML	LKM	AMA	EMA-IgA
19.10.27	RAM	F	78	S	N	N	N	N	N
121	MSS	F	60	S	N	N	N	N	N
122	MPO	F	53	SS07	N	N	N	N	N
123	MRPAT	F	51	S	N	N	N	N	N
124	VLPS	F	50	S	N	N	N	N	N
125	JTM	F	50	S	N	N	N	N	N
128	DLVF	F	55	F	N	N	N	N	N
129	RN	F	51	S	N	N	N	N	N
130	JSM	F	57	SS07	N	N	N	N	N
133	IS	F	61	S	N	N	N	N	N
134	TK	F	59	S	N	N	N	N	N
3	MPBZ	F	22	SF	N	N	N	N	N
13	SMVJ	F	22	S	N	N	N	N	N
15	TB	F	22	S	N	N	N	N	N
22	AR	F	22	S	N	N	N	N	N
28	JI	F	24	S	N	N	N	N	N
33	PM	F	33	SF	N	N	N	N	N
55	CD	F	23	SF	N	N	N	N	N
57	KRG	F	23	SF	N	N	N	N	N
58	AF	F	22	SF	N	N	N	N	N
59	GB	F	23	SF	N	N	N	N	N
60	ALC	F	23	S	N	N	N	N	N
61	FAS	F	21	SF	N	N	N	N	N
62	CFN	F	23	S	N	N	N	N	N

APÊNDICE 4 – DADOS REFERENTES AOS CONTROLES: NÚMERO; NOME; GÊNERO; IDADE; FATOR B (BF); CGP; AML; LKM; AMA; EmA-IgA

NÚMERO	NOME	GÊNERO	IDADE	BF	CGP	AML	LKM	AMA	EMA-IgA
63	TPBM	F	19	SF	N	N	N	N	N
88	MGF	M	19	S	N	N	N	N	N
89	VF	M	20	FS07	N	N	N	N	N
90	MR	M	19	SF	N	N	N	N	N
91	AS	M	21	S	N	N	N	N	N
99	MCP	M	20	S	N	N	N	N	N
10	VM	M	32	S	N	N	N	N	N
12	CN	M	54	S	N	N	N	N	N

NOTAS: BF = fator B

CGP = anticorpo anti-célula gástrica parietal

AML = anticorpo anti-músculo liso

LKM = anticorpo anti-microsoma de fígado e rim

AMA = anticorpo anti-mitocôndrial

EmA-IgA = anticorpo anti-endomísio

N = negativo

POS= positivo

F = feminino

M = masculino

ANEXO I: DOCUMENTO DE APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL EVANGÉLICO...

*Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade
Evangélica Beneficente de Curitiba*

Rua Padre Anchieta, 2770
80730-000 Curitiba - PR
Fone: 41 3240-5570
Fax: 41 3240-5584

Curitiba, 19 de agosto de 2011.

Thelma Larocca Skare

Prezada Colega,

Comunicamos a V.S.a. que, em reunião ordinária do dia 16 de agosto de 2011, foi aprovado o projeto de pesquisa intitulado **"Estudo da via alternativa e de doenças autoimunes associadas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico"**. Protocolado neste Comitê sob o número **5831/11** em 22 de junho de 2011.

Prevê a legislação que toda a documentação do projeto poderá, a qualquer momento, ser solicitada para inspeção por parte dos órgãos federais; desta forma, manterá o Comitê arquivo detalhado de cada projeto, arquivando em pasta individual o projeto inicial e relatórios de acompanhamento.

Para o projeto de V.S.a. solicitamos que dê ciência aos seus colaboradores da obrigação de, a cada seis meses a partir da data de hoje, encaminhar a este comitê relatório detalhado do andamento do projeto.

Relatórios previstos para: 20/02/2012

Atenciosamente,



Carmen A. Paredes Marcondes Ribas
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da
Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba

ANEXO II: PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

NOME..... Sexo () f ()m
Data. de nascimento idade ao diagnóstico..... Tempo de diagnóstico.....
Parentes com collagenoses: Sim Não Quem?.....
Tipo de collagenose
Fumo: Sim Não ex ☐ Número de protocolo do livro

Artrite: Sim Não

Artralgia Sim Não

Fotossensibilidade: Sim Não

Rash em butterfly: Sim Não

Úlceras de boca: Sim Não

Úlceras nasais: Sim Não

Lesão discoide: Sim Não

Alopécia: Sim Não

Raynaud: Sim Não

Outras lesões de pele: Sim Não

Quais?.....

Convulsões: Sim Não

AVC Sim Não

Data.do AVC

Leucopenia Sim Não

Plaquetopenia Sim Não

Anemia hemolítica Sim Não

Outras alterações hematológicas

Sim Não

Quais ?

Alterações de psiquismo Sim Não

Quais.....

Derrame pleural comprovado Sim Não

Data :

Dor pleurítica Sim Não

Miosite: Sim Não

Mialgias Sim Não

Polineuropatia: Sim Não

Mononeurite multiplex Sim Não

Olho seco Sim Não

—

—

—

Outras endocrinopatias.....

Alterações intestinais Sim Não

Qual.....

Icterícias Sim Não data.....

Hx anterior de hepatite? Sim Não data.....

HX familiar de doenças no fígado? Sim Não

Qual?..... Quem?.....

Coceira Sim Não

Outras doenças conhecidas:.....

.....

.....

.....

Medicamentos em uso

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Perfil de autoanticorpos

FAN titulo..... IF.....

Ro positivo negativo

La positivo negativo

SM positivo negativo

RNP positivo negativo

DNA positivo negativo

ÍNDICE SLEDAI - Sintomas devem estar presentes na consulta ou até 10 dias antes da mesma.			
Descritor	Definição	Peso	SLEDAI
1.Convulsões	De início recente. Excluir causas metabólicas, infecciosas ou por drogas.	8	
2.Psicose	Distúrbio de percepção da realidade com prejuízo da atividade normal: Inclui alucinações, incoerência, perda da capacidade de fazer associações, desorganização do pensamento, pensamentos sem lógica, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir uremia ou causados por drogas.	8	
3.Doença cerebral orgânica	Alterações de funções mentais, memória ou outras funções intelectuais de início rápido e com aspectos clínicos flutuantes. Inclui flutuações no estado de consciência, incapacidade de manter de focalizar ou manter a atenção e, pelo menos, mais dois dos seguintes itens: distúrbios de percepção, fala incoerente, insônia ou sonolência durante o dia, aumento ou diminuição da atividade psicomotora. Excluir causas metabólicas, infecciosas e por drogas.	8	
4.Alteração visual	Alterações retinianas do LES. Inclui corpúsculos citóides, hemorragia retiniana, exudatos serosos ou hemorrágicos na coróide, neurite ótica. Excluir alterações causadas por infecções, drogas e hipertensão.	8	
5.Nervos cranianos	Neuropatia sensorial ou motora de nervos cranianos de início recente.	8	
6.Cefaléia pelo LES	Cefaléia severa e persistente. Pode ter características de enxaqueca. Não deve responder a analgésicos e narcóticos.	8	
7.AVC	Acidente cerebrovascular de início recente. Excluir arteriosclerose.	8	
8.Vasculite	Úlceração, gangrena, nódulos dolorosos nos dedos, infarto periungueal, hemorragias em estilhaço, ou vasculite provada por biópsia ou angiografia.	8	
9. Artrite	Mais do que 2 articulações com sinais inflamatórios.	4	
10.Miosite	Fraqueza ou dor em musculatura proximal associada a aumento de CK e/ou aldolase ou eletromiografia sugestiva de miosite.	4	

11.Cilindros	Hemáticos ou granulares.	4	
12.Hematúria	(>5 eritrócitos/campo) Excluir cálculo, infecção ou outra causa.	4	
13.Proteinúria	(> 0,5g/24h) De aparecimento recente ou aumento de mais do que 0,5g/24h.	4	
14.Piúria	(>5 leucócitos/campo). Excluir infecção.	4	
15.Rash	De início recente ou recorrência.	2	
16.Alopécia	De início recente ou recorrente. Pode ser difusa ou em placas.	2	
17.Lesão de mucosa	De início recente ou recorrência de lesões em mucosa oral ou nasal.	2	
18.Pleurite	Dor pleurítica com atrito ou derrame pleural ou espessamento pleural.	2	
19.Pericardite	Dor sugestiva mais um dos seguintes itens: atrito, derrame, alterações eletrocardiográficas, alterações ecocardiográficas.	2	
20. Complemento baixo	Diminuição de C3, C4 ou CH50.	2	
21.Aumento do anti DNA	>25% de ligação pelo teste de Farr ou acima do valor normal preconizado pelo laboratório.	2	
22.Febre	>38°C. Excluir infecção.	1	
23.Trombocitopenia	<100.000/mm ³ .	1	
24.Leucopenia	< 3.000/mm ³ Excluir as causadas por drogas.	1	
TOTAL			